

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514



Há gerações a acreditar que a Ciência irá vencer.



Para nós, o poder da Ciência está na evolução, no compromisso, na investigação e na constante inovação capaz de transformar a vida de muitos doentes.

Há 175 anos que sabemos que o verdadeiro poder da Ciência é ligar-nos a cada momento da vida, por isso acreditamos, hoje, mais do que nunca, que **a Ciência irá vencer.**

Inovação que transforma a vida dos doentes®



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

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



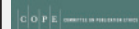
SPEDM

© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2023)

ISSN: 1646-3439

E-ISSN: 2183-9514

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



Open Access

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



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

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

Registo | Register

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

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Tiragem | Edition

5000 exemplares

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

Depósito Legal | Legal Deposit: 01020304/04

Normas de Publicação | Instructions for Authors

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

Preço por número | Price per number

Gratuito

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

Paginação | Publishing

Next Color – Porto

Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

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

Web of Science Core Collection

Informações sobre reprints | recompilações:

geral@spedm.pt

Director / Director:

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

Editor Chefe / Editor in Chief:

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

Editores Adjuntos / Co-Editors:

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

Editores Associados / Associate Editors:

Tiroide:

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

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

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

Hipófise:

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

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

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

Suprarrenal:

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

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

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

Cardiovascular:

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

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

Lípidos:

Isabel Palma, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

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

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

Reprodução e Desenvolvimento:

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

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

Metabolismo Fosfolcáico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

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

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

Envelhecimento:

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

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

Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

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

Diabetes Mellitus:

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

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

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

Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da

Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

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

Tumores Neuroendócrinos:

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

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Consultor de Estatística /

Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Editores Internacionais /

International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de

Torino, Torino, Italy

Felipe F. Casanueva Faculdade de Medicina da

Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra,

Pamplona, Spain

John Monson St. Bartholomew's Hospital, London,

United Kingdom

José Manuel Miralles García Universidade de

Salamanca, Spain

Martin Buyschaert Université Catholique de Louvain,

Louvain, Belgium

Ricardo Garcia Mayor Clinica Vida, Vigo, Spain

Editores Eméritos / Editors Emeriti:

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

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João,

Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e

Faculdade de Ciências Médicas; Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de

Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de

Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

Porto, Portugal

Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha

CANETAS INTELIGENTES

Para uma gestão personalizada do tratamento com insulina*

Registo automático e fiável de injeções de insulina a acontecer aqui

NovoPen® 6))
NovoPen Echo® Plus))

- Registam informação das injeções de insulina
- Permitem ver o efeito de cada injeção de insulina na glicemia*
- Integração com aplicações de diabetes compatíveis
- Apoiam a tomada de decisões clínicas personalizadas



Compatíveis com os cartuchos de insulina da Novo Nordisk.

*Quando usadas em conjunto com uma aplicação compatível. A NovoPen® 6 e a NovoPen Echo® Plus são compatíveis com as seguintes aplicações: mySugr®, FreeStyle LibreLink, Glooko® e com os produtos Dexcom® através da integração com a Glooko®. Estas aplicações não são comercializadas pela Novo Nordisk.

NovoPen® 6 e NovoPen Echo® Plus são dispositivos médicos. Canetas inteligentes que registam automaticamente a informação de cada injeção de insulina. Precauções de utilização: não deixe cair a sua caneta nem bata com a mesma em superfícies duras. Mantenha a sua caneta ao abrigo da luz direta do sol e não a exponha a pó, sujidade, líquidos ou temperaturas extremas. Não tente reparar a sua caneta nem desmontá-la. A sua caneta tem uma pilha de lítio no interior. Para sua segurança, a pilha não é substituível. A caneta deve ser mantida seca. Quando a caneta tiver um cartucho de insulina colocado, veja as instruções de conservação no folheto informativo do cartucho. Quando a caneta não tiver um cartucho de insulina colocado, conserve a sua caneta à temperatura ambiente. Não guarde a sua caneta com uma agulha colocada. Não congele a sua caneta nem a guarde no frigorífico ou perto de geradores de frio. Para mais informações, ler cuidadosamente a rotulagem e o manual do utilizador contido na embalagem. NovoPen® 6 e NovoPen Echo® Plus são marcas registadas da Novo Nordisk A/S.



Novo Nordisk Portugal, Lda.
Rua Quinta da Quintã, n.º 1 - 1.ª Quinta da Fonte
2770-203 Paço de Arcos, Portugal | Contribuinte n.º 501 485 210
Capital Social 250.000 | www.novonordisk.pt | PT22NPE00005

Para mais informações faça scan no QR Code ou visite o nosso site:

www.novonordisk.pt





Volume 18 • Número 3-4 • Julho / Setembro • Outubro / Dezembro 2023

SUMÁRIO

Editorial

- Encerrar um Ciclo e Renascer Mais Forte e Internacional
Paula Freitas 119

Artigos Originais

- Deficiência de Imunoglobulinas e Respetivas Manifestações Clínicas em Pacientes Pediátricos com Diabetes *Mellitus* Tipo 1
Teresa Ferreira, Cíntia Correia 121
- Teleconsulta e a Satisfação: O Impacto numa População com Diabetes *Mellitus*
Alexandre Vasques, Diogo Evangelista, Marta Barroso, Carolina Medo, Camila Gonçalves, Inês Sintra 128
- Consenso Português para a Auto-Monitorização da Glicose
Mafalda Marcelino, Miguel Melo, Mónica Reis, Andreia Nunes, Ângela Santos Neves, Catarina Ivo, Edite Nascimento, José Augusto Simões, José Silva-Nunes, Pedro Augusto Simões, Estevão Pape, João Filipe Raposo, João Jácome de Castro 133
- Maior Prevalência de Neuropatia Periférica Diabética Associada ao Hiperparatireoidismo Secundário
Juan Miguel Alemán-Iñiguez, Verónica Alexandra Alemán-Iñiguez, Pedro José Alemán-Iñiguez, Franklin Mora-Bravo 143
- Impacto a Curto-Prazo dos Análogos GnRH no Crescimento das Meninas com Puberdade Precoce Central: Estudo Retrospectivo de 20 Anos
Adriana Carvalho, Daniela Araújo, Sofia A. Martins Ana Antunes, Maria Miguel Gomes 149
- Controle Metabólico e Risco Cardiovascular em Homens e Mulheres com Diabetes *Mellitus* Tipo 2 Residentes em um País de Baixa Renda
Luciana Corrêa Rodrigues, Ângela Cristine Bersch-Ferreira, Aline Marcadenti 158
- Doença de Graves na Pediatria: Casuística dos Últimos 18 Anos numa Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Fábia Carvalho, Sílvia Paredes, Maria Miguel de Sá Gomes, Ana Sofia Martins, Olinda Marques, Ana Antunes 165
- Alterações Cutâneas Associadas a Diabetes Mellitus numa Enfermaria de Medicina Interna
Maria José Guimarães, Regina Caldas, Filipa Almeida, Ana Paula Vieira, Sofia Caridade, Celeste Brito 171

Carcinoma Medular da Tireoide: Estudo Observacional Retrospetivo Joana Silva, Ana Margarida Silva, Carlos Zagalo.....	177
--	-----

Artigos de Revisão

Passado, Presente e Futuro: O Impacto das Hormonas de Crescimento de Longa Ação Teresa Borges, Maria João Oliveira	183
---	-----

Tiroidite de Riedel: Caso Clínico e Revisão Bibliográfica Olga Gutu, António Afonso, Ana Agapito.....	189
--	-----

Deficiências de Micronutrientes Pós-Cirurgia Bariátrica: Uma Consequência Subvalorizada Maria Manuel Silva, Eva Lau, Ana Varela, Paula Freitas, Davide Carvalho	194
--	-----

Casos Clínicos

Carcinoma Pouco Diferenciado da Tireoide: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico Bárbara Castro, Ana Rita Ferreira, João Varanda, David Afonso João, Susana Graça, Gustavo Rocha, Antónia Póvoa, Carlos Soares, Maria João Oliveira, Manuel Oliveira	201
--	-----

Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias: Uma Entidade de Apresentação Clínica Heterogénea Mafalda Martins Ferreira, Sofia Lopes, Carolina Moreno, Patrícia Oliveira, Isabel Paiva	205
---	-----

Paralisia Periódica Hipocaliémica: Fraqueza Muscular Excessiva Secundária ao Hipertiroidismo Mariana Fernandes Ornelas, Eduarda Resende, Pedro Gouveia, Maritza Sá, Margarida Ferreira	209
---	-----

Síndrome de Down e Disfunção Tiroideia: A Propósito de um Caso Clínico João Dinis Martins, Henrique Pina, Débora Silveira, Rita Palma Féria, Sílvia Guerra, Cristina Valadas	213
---	-----

Tireoide Ectópica Lateral em Criança Saudável: Relato de Caso Cláudia Almeida Martins, Bertínia Oliveira, Graciete Santos, Francisco Guimarães	216
---	-----

Bisalbuminemia na Diabetes Não Controlada: A Propósito de um Caso Clínico Maria José Pires, João Luís Cavaco, Marisa Teixeira Silva.....	220
---	-----

Síndrome da Insensibilidade Completa ao Androgénio: Relato de Caso Eduarda Ferreira Zardin, Gabrielly Cruz Araújo, Katia Pires Souto, Julia Cunha Souza, Lais Cristina Alvaristo.....	224
---	-----

Imagens em Endocrinologia

Um Caso de Ocronose/ Alcaptonúria Ana Simas, Nuno Amorim, Ricardo Veloso, Fátima Pinto	227
---	-----

Paraganglioma Secretor com Apresentação Atípica Filipa Cardoso, Sara Barbosa, André Rebelo Matos, Rita Valente	229
---	-----

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais	231
---	-----



Volume 18 • Number 3-4 • July / September • October / December 2023

CONTENTS

Editorial

- Ending a Cycle and Reborn Stronger and More International
Paula Freitas 119

Original Articles

- Immunoglobulin Deficiency and Respective Clinical Manifestations in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus
Teresa Ferreira, Cíntia Correia 121
- Telemedicine and Satisfaction: The Impact on a Population with Diabetes Mellitus
Alexandre Vasques, Diogo Evangelista, Marta Barroso, Carolina Medo, Camila Gonçalves, Inês Sintra 128
- A Portuguese Consensus for Self-Monitoring of Blood Glucose
Mafalda Marcelino, Miguel Melo, Mónica Reis, Andreia Nunes, Ângela Santos Neves, Catarina Ivo, Edite Nascimento, José Augusto Simões, José Silva-Nunes, Pedro Augusto Simões, Estevão Pape, João Filipe Raposo, João Jácome de Castro 133
- Higher Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Secondary Hyperparathyroidism
Juan Miguel Alemán-Iñiguez, Verónica Alexandra Alemán-Iñiguez, Pedro José Alemán-Iñiguez, Franklin Mora-Bravo 143
- Short-Term Impact of GnRH Analogues on the Growth of Girls with Central Precocious Puberty: Retrospective Study of 20 Years
Adriana Carvalho, Daniela Araújo, Sofia A. Martins Ana Antunes, Maria Miguel Gomes 149
- Metabolic Control and Cardiovascular Risk in Men and Women with Type 2 Diabetes Mellitus Living in a Low-Income Country
Luciana Corrêa Rodrigues, Ângela Cristine Bersch-Ferreira, Aline Marcadenti 158
- Graves Disease: 18 Years in a Pediatric Endocrinology Unit
Fábia Carvalho, Sílvia Paredes, Maria Miguel de Sá Gomes, Ana Sofia Martins, Olinda Marques, Ana Antunes 165
- Cutaneous Disorders Associated to Diabetes Mellitus in an Internal Medicine Ward
Maria José Guimarães, Regina Caldas, Filipa Almeida, Ana Paula Vieira, Sofia Caridade, Celeste Brito 171

Medullary Thyroid Carcinoma: Retrospective Observational Study Joana Silva, Ana Margarida Silva, Carlos Zagalo.....	177
--	-----

Review Articles

Past, Present and Future: The Impact of Long-Acting Growth Hormone Teresa Borges, Maria João Oliveira	183
--	-----

Riedel's Thyroiditis: Case Report and Literature Review Olga Gutu, António Afonso, Ana Agapito.....	189
--	-----

Micronutrient Deficiencies in Post-Bariatric Patients: An Undervalued Consequence Maria Manuel Silva, Eva Lau, Ana Varela, Paula Freitas, Davide Carvalho	194
--	-----

Clinical Cases

Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge Bárbara Castro, Ana Rita Ferreira, João Varanda, David Afonso João, Susana Graça, Gustavo Rocha, Antónia Póvoa, Carlos Soares, Maria João Oliveira, Manuel Oliveira	201
---	-----

Thyroid Hormone Resistance Syndrome: A Clinically Heterogeneous Presentation Entity Mafalda Martins Ferreira, Sofia Lopes, Carolina Moreno, Patrícia Oliveira, Isabel Paiva	205
--	-----

Hypokalemic Periodic Paralysis: Extreme Muscle Weakness Secondary to Hyperthyroidism Mariana Fernandes Ornelas, Eduarda Resende, Pedro Gouveia, Maritza Sá, Margarida Ferreira	209
---	-----

Down Syndrome and Thyroid Dysfunction: A Case Report João Dinis Martins, Henrique Pina, Débora Silveira, Rita Palma Féria, Sílvia Guerra, Cristina Valadas	213
---	-----

Lateral Ectopic Thyroid on a Healthy Child: Case Report Cláudia Almeida Martins, Bertínia Oliveira, Graciete Santos, Francisco Guimarães	216
---	-----

Bisalbuminemia in Uncontrolled Diabetes: About a Clinical Case Maria José Pires, João Luís Cavaco, Marisa Teixeira Silva.....	220
--	-----

Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Case Report Eduarda Ferreira Zardin, Gabrielly Cruz Araújo, Katia Pires Souto, Julia Cunha Souza, Lais Cristina Alvaristo.....	224
--	-----

Images in Endocrinology

A Case of Ochronosis/ Alkaptonuria Ana Simas, Nuno Amorim, Ricardo Veloso, Fátima Pinto	227
--	-----

Secreting Paraganglioma with Atypical Presentation Filipa Cardoso, Sara Barbosa, André Rebelo Matos, Rita Valente	229
--	-----

Instructions for Author e Editorial Policies	231
---	-----



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

Encerrar um Ciclo e Renascer Mais Forte e Internacional *Ending a Cycle and Reborn Stronger and More International*



Paula Freitas ^{a, b,*}

^aPresidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

^bEditora-chefe da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Encerra-se um ciclo e inicia-se um novo, marcado pela continuidade, transformação e renovação. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo tem sido publicada continuamente desde 2005 e foi a revista oficial da nossa Sociedade. A nossa Revista foi também a revista oficial de outras Sociedades: da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade, desde 2014, da Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças do Metabolismo Ósseo, desde 2015 e da Sociedade Angolana de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, desde 2016.

E agora que este ciclo se encerra, a nossa revista vai renascer como **“Endocrinology Insights”**. “Renascer” é um verbo que significa voltar a nascer, ressurgir, recuperar a vida ou renascer espiritualmente. É um termo frequentemente associado a renovação, transformação e recomeço. E é isto que queremos para a nossa revista. Que continue, que se transforme numa revista de cariz internacional e que ajude à internacionalização da Endocrinologia Portuguesa, o que é uma das apostas desta Direção.

Quero começar por agradecer a TODOS! E todos são aqueles com quem trabalhei de 2018 a 2024, como editora chefe da nossa revista: os diretores da revista – Dr Francisco Carrilho, Professor Doutor Davide Carvalho e Dr João Jácome de Castro; editores adjuntos, editores associados, consultora de estatística, editores internacionais e eméritos, autores e revisores.

Um agradecimento especial às quatro Mulheres com quem trabalhei mais intensamente: a Editora Técnica, Doutora Helena Donato, pelo trabalho desenvolvido, que muito contribuiu para a conquista da indexação na *Web of Science Core Collection* e à atri-

buição de fator de impacto (*journal impact factor*), desde 2023; à Engenheira Juliana Costa da Memória Visual, à Dra. Isabel Pereira Monteiro, da Next Color Design & Print e à nossa querida Dra. Sónia Carapinha, como elemento-chave no Secretariado da Revista.

Finalmente quero agradecer ao Dr. Luis Cardoso por ter aceitado o enorme desafio de ser o Editor Chefe da **Endocrinology Insights** e ser o motor deste enorme salto qualitativo de internacionalização.

Desde já um apelo: **Publiquem na NOSSA “Endocrinology Insights”!**

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

* Autor Correspondente/Corresponding Author:

Correio eletrónico: paula_freitas@sapo.pt (Paula Freitas)

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM),
Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto., 1600-892 Lisboa, Portugal

Historial do artigo: Received/ Recebido: 2024-08-19 | Accepted/Aceite: 2024-08-20 | Publicado / Published: 2024-09-13

1646-3439/© 2024 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Artigo Original

Immunoglobulin Deficiency and Respective Clinical Manifestations in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus



Terese Ferreira ^{a,*}, Cíntia Correia ^b

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

^b Department of Pediatrics, São João Hospital and University Center, Porto, Portugal; Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal. Faculty of Nutrition, University of Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-28

Accepted/Aceite: 2023-09-21

Ahead of Print: 2024-01-05

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Diabetes Mellitus, Type 1;
Immunoglobulins;
Immunologic Deficiency Syndromes.

Palavras-chave:

Criança;
Diabetes Mellitus Tipo 1;
Imunoglobulinas;
Síndromes de Imunodeficiência.

A B S T R A C T

Introduction: Our objective was to evaluate the prevalence of immunoglobulin deficiency among pediatric patients with type 1 diabetes followed in São João Hospital and University Center, and analyze the clinical characteristics of these patients, namely the occurrence of infections and the presence of comorbidities.

Methods: A retrospective cohort study was performed including patients aged 4 to 18, with an established diagnosis of type 1 diabetes. The measurement of immunoglobulin levels, glycated hemoglobin, IgA anti-tissue transglutaminase and antithyroid antibodies were obtained in routine appointments. The caregivers were asked to answer a questionnaire about the children's medical history, which was complemented with medical records. IgA, IgM and IgG deficiency were considered when the value of the respective immunoglobulin was below the normal age-adjusted reference range, and IgE deficiency when IgE <2 kU/L, regardless of the value of other classes of immunoglobulins. Selective IgA, IgE, IgM or IgG deficiency was defined when a single class of immunoglobulin deficiency was present.

Results: Of the 40 patients enrolled, 22 (55.0%) were males, the median age was 13.0 years old, with a median type 1 diabetes duration of 6.0 years. A total of six (15%) patients were found to have immunoglobulin deficiency, 7.5% for IgA (n=3), 5.0% for IgE (n=2), and 2.5% for IgM (n=1). No association between selective IgA, selective IgE, or any type of immunoglobulin deficiency was found with age, type 1 diabetes duration or age at type 1 diabetes onset, glycated hemoglobin, first-degree relative with immunodeficiency or type 1 diabetes, other comorbidities, number of infections per year, infection-related hospitalization, previous history of infection (either of the skin, central nervous system, respiratory, gastrointestinal or urinary), or abnormally elevated values of IgA anti-tissue transglutaminase or antithyroglobulin antibody. Antithyroid peroxidase antibody >5.6 UI/mL was associated with IgE deficiency ($p=0.046$).

Conclusion: Immunoglobulin deficiency is frequent among pediatric patients with type 1 diabetes, suggesting a common background. Immunoglobulin deficit did not seem to be related to a higher risk of infection or comorbidities. Selective IgE deficiency may be associated with the presence of antithyroid peroxidase antibodies.

Deficiência de Imunoglobulinas e Respetivas Manifestações Clínicas em Pacientes Pediátricos com Diabetes Mellitus Tipo 1

R E S U M O

Introdução: O nosso objetivo foi avaliar a prevalência da deficiência de imunoglobulinas em doentes pediátricos com diabetes tipo 1 acompanhados no Centro Hospitalar Universitário de São João, e analisar as características clínicas destes doentes, nomeadamente a ocorrência de infeções e comorbilidades.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: teresaferreira8899@hotmail.com (Teresa Margarida Soares Ferreira)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal.

<https://doi.org/10.26497/ao230032>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, incluindo pacientes entre os 4 e os 18 anos, com diagnóstico estabelecido de diabetes tipo 1. Os valores das imunoglobulinas, hemoglobina glicada, IgA anti-transglutaminase tecidual e anticorpos anti-tiroideos foram obtidos em consultas de rotina. Os representantes legais preencheram um questionário sobre a história médica prévia da criança ou jovem, que foi complementado com a análise dos registros clínicos. Foi considerada deficiência de IgA, IgM e IgG quando o valor da respectiva imunoglobulina estava abaixo do intervalo normal de referência ajustado para idade, e deficiência de IgE quando $IgE < 2$ kU/L, independentemente do valor das outras classes de imunoglobulinas. A deficiência seletiva de IgA, IgE, IgM ou IgG foi definida quando estava presente a deficiência de uma única classe de imunoglobulina.

Resultados: Dos 40 pacientes incluídos, 22 (55,0%) eram do sexo masculino, a mediana de idade era de 13,0 anos, com uma duração mediana de diabetes tipo 1 de 6,0 anos. Um total de seis (15%) pacientes apresentavam deficiência de imunoglobulina, 7,5% para IgA (n=3), 5,0% para IgE (n=2) e 2,5% para IgM (n=1). Nenhuma associação entre deficiência seletiva de IgA, IgE ou qualquer tipo de deficiência de imunoglobulina foi encontrada com idade, duração ou idade de diagnóstico de diabetes, hemoglobina glicada, parente de primeiro grau com imunodeficiência ou diabetes tipo 1, outras comorbidades, número de infecções por ano, hospitalização relacionada com infecção, história prévia de infecção (da pele, sistema nervoso central, respiratória, gastrointestinal ou urinária) ou valores anormalmente elevados de IgA anti-transglutaminase tecidual ou anticorpo anti-tiroglobulina. A presença de anticorpo antiperoxidase $> 5,6$ UI/mL associou-se à presença de deficiência IgE ($p=0,046$).

Conclusão: A deficiência de imunoglobulinas é frequente em pacientes pediátricos com diabetes tipo 1, sugerindo uma possível etiologia comum. O déficit de imunoglobulinas não parece estar relacionado com maior risco de infecção ou comorbidades. A deficiência seletiva de IgE pode estar associada à presença de anticorpos antiperoxidase.

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is one of the most common autoimmune diseases and the most frequent type of diabetes in children. The number of pediatric patients with type 1 diabetes continues to increase worldwide.¹ It is caused by the autoimmune destruction of insulin-producing pancreatic beta cells, leading to low or absent insulin secretory capacity. Pathophysiology is complex and seems to be related to immunological factors, environmental triggers, and genetic susceptibility. Polymorphisms of the HLA region, involved in the immune response, are the most important contributors to genetic susceptibility to type 1 diabetes.² Many comorbid conditions may be present in children with type 1 diabetes, mostly autoimmune manifestations such as celiac disease, autoimmune thyroid disease, and Addison's disease.³ Patients with diabetes have an increased risk of infections, suggesting an impaired immune response compared to healthy subjects.^{4,5}

Inborn errors of immunity encompass a large group of disorders that disable normal immune function. The clinical presentation is wide. Some patients may be completely asymptomatic, while others present with severe and frequent infections, increased susceptibility to malignancies, autoimmunity, and autoinflammatory conditions.⁶ Some patients may exhibit alarm signs such as growth retardation, the frequent need for intravenous antibiotic treatment, lymphopenia, and the presence of a positive family history of immunodeficiency.⁷

Many genetic variants have been related to inborn errors of immunity, some leading to rare diseases with manifestations of both immunodeficiency and autoimmunity, in which T1D may be an associated feature, such as POLE2 (polymerase subunit 2) deficiency, IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked), APECED (autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy), IKAROS and STAT1 gain of function.^{6,8}

Predominantly antibody deficiencies are the most frequent type of immunologic defect, with selective IgA deficiency being the most common.⁹⁻¹¹ Some reports suggest that the prevalence of IgA deficiency is increased in patients with type 1 diabetes.¹⁰⁻¹² Certain HLA polymorphisms seem to increase the risk of this association, suggesting a shared genetic background.¹³ IgA, IgE,

IgG, or IgM deficiency does not always lead to clinical manifestations, as in many patients are asymptomatic. When clinically significant, they are associated with recurrent infections of the respiratory or gastrointestinal tract, recurrent bacterial infections, allergic diseases, malignancies, autoimmune diseases, and chronic inflammatory diseases.¹³⁻¹⁵ Although some reports highlight the association between T1D and IgA deficiency,¹⁰⁻¹² the relation between IgE, IgG and IgM levels and T1D has not been so deeply studied.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the prevalence of immunoglobulin deficiencies among pediatric patients with type 1 diabetes from São João Hospital and University Center, and analyze some clinical characteristics of these patients compared to those without immunoglobulin deficiency, like the quality of glycemic control, number of infections per year, previous history of infection-related hospitalization or different types of infections that did not require hospitalization, and the presence of other autoimmune or non-autoimmune comorbidities.

Material and Methods

This study included patients aged 4 to 18 years old, with an established diagnosis of type 1 diabetes, regularly followed in the endocrinology pediatric consultation in São João Hospital and University Center, and under treatment with insulin pump therapy. Of the total of 180 pediatric patients regularly followed in this consultation, 43 were randomly assessed for eligibility. The inclusion criteria were an established diagnosis of type 1 diabetes, more than 12 months since diagnosis.

Exclusion criteria were the presence of conditions known to cause secondary antibody deficiency, such as use of drugs known to cause decreased immunoglobulin levels (for example corticosteroids, anticonvulsants, rituximab), the presence of hematologic malignancies, treatment with chemotherapeutic agents, conditions causing protein-losing states (such as protein-losing enteropathy or nephrotic syndrome), being under immunoglobulin substitution or presence of infection at the time of immunoglobulin measurement.^{16,17}

The protocol of the study was approved by the Bioethics Committee of São João Hospital and University Center (approval

number 171/22). Procedures were followed according to the regulations established by the Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013. Written informed consent was obtained from all children's legal careers before their inclusion in the study. Confidentiality was ensured for all subjects.

Pediatric patients who went to routine appointments between October 2022 and February 2023 were assessed for inclusion in this study, the same period on which data collection was made. The measurement of immunoglobulin levels, glycated hemoglobin, IgA anti-tissue transglutaminase, and antithyroid antibodies were obtained in routine appointments. Also, the caregivers were asked to answer a questionnaire about the children's comorbidities (autoimmune and non-autoimmune), T1D duration, age at T1D onset, family history of T1D or immunodeficiencies (first-degree relative with T1D or with immunodeficiency), number of infections per year, previous history of infection-related hospitalization and previous history of skin infection, central nervous system infection, respiratory infection, gastroenteritis or urinary tract infection. The clinical information of each participant was complemented with medical records.

IgA anti-tissue transglutaminase and immunoglobulins (IgA, IgE, IgG and IgM) were quantified by nephelometry using BN™ II System by Siemens (Siemens Healthcare®, Porto, Portugal). Glycated hemoglobin was measured in the Abbott Afinion 2 Analyser (Abbott laboratories®, Amadora, Portugal), by boronate affinity assay. Antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies were determined by immunoassay testing, using the Architect i2000SR by Abbott (Abbott laboratories®, Amadora, Portugal).

Definitions

Immunoglobulin levels in pediatric patients vary with age, therefore we used age-adjusted reference ranges for IgA, IgE, IgM and IgG, defined in healthy children in previous studies.¹⁸

We identify IgA, IgM and IgG deficiency when the value of the respective immunoglobulin was below normal age-adjusted reference values, and IgE deficiency when it was <2 kU/L, regardless of the value of other classes of immunoglobulins. Then, we defined selective immunoglobulin deficiency (selective IgA, IgE, IgM or IgG deficiency), when a single class of immunoglobulin deficiency was present, with other immunoglobulins within normal range. Two degrees of severity of selective IgA deficiency were taken into account: severe, when serum IgA concentration was below 7 mg/dL, and partial, when serum IgA was higher than 7 mg/dL but below the normal range.¹⁹ Unspecified hypogammaglobulinemia was defined for patients with two or more classes of immunoglobulin deficiency present.^{20,21}

Elevated IgA anti-tissue transglutaminase was considered when superior to 7 U/mL, elevated antithyroid peroxidase antibody when superior to 5.6 UI/mL and elevated antithyroglobulin

antibody when superior to 4.1 UI/mL, accordingly to reference values given by the laboratory of reference.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with software SPSS, version 27.0.22 For descriptive statistics of categorical variables, we used frequencies (n) and proportions (%). For descriptive statistics of continuous variables, we used medians (Mdn) and quartiles (Q1 – Q3) after checking for symmetry with symmetry coefficient and histograms. Associations between outcomes and IgA deficiency, IgE deficiency and any immunoglobulin deficiency were performed with Mann-whitney tests for continuous outcomes and Fisher exact tests for categorical outcomes. Fisher exact tests were used because Cochran rules for chi-square tests were not met. Statistical tests were implemented for immunoglobulin deficient groups with a minimum of two patients. Tests significance was considered for $p < 0.05$.

Results

Of 43 pediatric patients with T1D followed in the endocrinology pediatric consultation in São João Hospital and University Center who were assessed for eligibility, 3 were excluded due to meeting exclusion criteria, as described in the flow diagram (Fig. 1). Therefore, forty individuals were included in the study. A questionnaire about the children clinical history and measurement of immunoglobulins levels, glycated hemoglobin, IgA anti-tissue transglutaminase, and antithyroid antibodies were obtained from all patients.

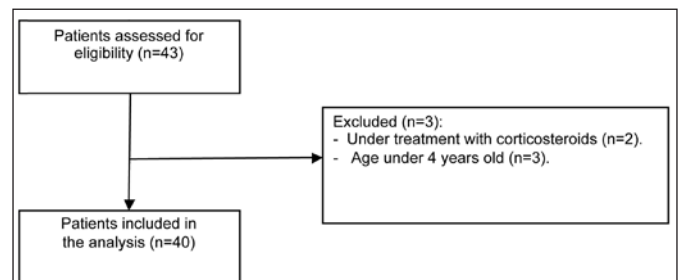


Figure 1. Flow diagram of included pediatric patients (n).

Of the 40 patients enrolled, 22 (55.0%) were males and 18 (45.0%) were females, aged from 6 to 17 years old, median of 13.0 years old (Q1=9.5, Q3=15.5), with T1D duration ranging from 1 to 16 years, median of 6.0 years (Q1=3.0, Q3=9.5). Median age at T1D onset was 5.0 years (Q1=3.0, Q3=7.0) with minimum of 1 and maximum of 14 years. Median glycated hemoglobin (%) was 7.3 (Q1=6.8, Q3=8.1), ranging from 5.7 to 10.1. No associations were found with gender (Table 1).

Table 1. Comparisons of age, type 1 diabetes duration, age at type 1 diabetes onset and glycated hemoglobin by gender.

	Total	Female (n=18)	Male (n=22)	p-value (a)
Female	18 (45.0%)			
Male	22 (55.0%)			
Age (years)	13.0 (9.5 - 15.5) [6 - 17]	14.5 (12.0 - 16.0)	11.5 (9.0 - 15.0)	$p=0.125$
T1D duration (years)	6.0 (3.0 - 9.5) [1 - 16]	8.0 (4.0 - 9.0)	6.0 (3.0 - 10.0)	$p=0.798$
Age at T1D onset (years)	5.0 (3.0 - 7.0) [1 - 14]	6.0 (4.0 - 10.0)	4.5 (3.0 - 7.0)	$p=0.286$
Glycated hemoglobin (%)	7.3 (6.8 - 8.1) [5.7 - 10.1]	7.3 (6.9 - 8.3)	7.4 (6.6 - 8.1)	$p=0.697$

(a) Calculated with Mann-Whitney test; T1D: type 1 diabetes.

The prevalence of immunoglobulin deficiency was 7.5% for IgA (n=3), 2.5% for IgM (n=1), 5.0% for IgE (n=2) and a total of 15% for any of the previous (n=6) (Table 2). Therefore, we identified three patients with partial selective IgA deficiency, two patients with selective IgE deficiency, and one patient with selective IgM deficiency. None of the patients included had IgG deficiency or unspecified hypogammaglobulinemia.

Table 2. Prevalence of Immunoglobulin deficiency.

	n (%)
Immunoglobulin deficiency	
IgA	3 (7.5%)
IgM	1 (2.5%)
IgG	0 (0.0%)
IgE	2 (5.0%)
Any (IgA/ IgM/ IgG/ IgE)	6 (15.0%)

Further analysis considered selective IgA deficiency, selective IgE and any type of immunoglobulin deficiency, because a minimum of two patients are required to calculate comparison statistics.

Tables 3 and 4 present selective IgA deficiency, selective IgE deficiency and any type of immunoglobulin deficiency associations with continuous and categorical outcomes. No associations of selective IgA, selective IgE or any type of immunoglobulin deficiency were found with age, T1D duration, age at T1D onset, glycated hemoglobin, first-degree relative with immunodeficiency, first-degree relative with T1D, other autoimmune comorbidities, non-autoimmune comorbidities, number of infections per year, infection-related hospitalization, previous history of skin infection, central nervous system infection, respiratory infection, gastroenteritis, urinary tract infection, IgA anti-tissue transglutaminase >7 U/mL and antithyroglobulin antibody >4.1 UI/mL.

Table 3. Associations between continuous outcomes and selective IgA deficiency, selective IgE deficiency and any type of immunoglobulin deficiency.

Outcomes	Selective IgA deficiency (n=3)			Selective IgE deficiency (n=2)			Any type of Ig deficiency (n=6)		
	No	Yes	p-value	No	Yes	p-value	No	Yes	p-value
	Mdn (Q ₁ - Q ₃)	Mdn (Q ₁ - Q ₃)		Mdn (Q ₁ - Q ₃)	Mdn (Q ₁ - Q ₃)		Mdn (Q ₁ - Q ₃)	Mdn (Q ₁ - Q ₃)	
Age (years)	13.0 (10.0 - 15.0)	15.0 (7.0 - 17.0)	p=0.698	13.0 (9.0 - 16.0)	12.0 (12.0 - 12.0)	p=0.741	13.0 (9.0 - 16.0)	13.5 (12.0 - 15.0)	p=0.726
T1D duration (years)	7.0 (3.0 - 10.0)	5.0 (4.5 - 8.0)	p=0.77	6.0 (3.0 - 10.0)	8.0 (8.0 - 8.0)	p=0.656	6.0 (3.0 - 10.0)	8.0 (5.0 - 8.0)	p=0.470
Age at T1D onset (years)	5.0 (3.0 - 7.0)	6.0 (2.5 - 12.0)	p=0.698	5.8 (3.0 - 8.0)	4.0 (4.0 - 4.0)	p=0.656	5.8 (3.0 - 8.0)	4.0 (2.5 - 6.0)	p=0.493
Glycated hemoglobin (%)	7.4 (6.9 - 8.1)	6.8 (5.7 - 10.1)	p=0.626	7.4 (6.8 - 8.3)	7.3 (7.3 - 7.3)	p=0.877	7.4 (6.8 - 8.3)	7.3 (6.8 - 7.8)	p=0.754

Mdn: medians; Q₁ - Q₃: quartiles; Ig: immunoglobulin; T1D: type 1 diabetes.

Table 4. Associations between categorical outcomes and selective IgA deficiency, selective IgE deficiency and any type of immunoglobulin deficiency.

	Selective IgA deficiency (n=3)			Selective IgE deficiency (n=2)			Any type of Ig deficiency (n=6)		
	No	Yes	p-value	No	Yes	p-value	No	Yes	p-value
First-degree relative with immunodeficiency			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)
No	35 (94.6%)	3 (100.0%)		36 (94.7%)	2 (100.0%)		32 (94.1%)	6 (100.0%)	
Yes	2 (5.4%)	0 (0.0%)		2 (5.3%)	0 (0.0%)		2 (5.9%)	0 (0.0%)	
First-degree relative with type 1 diabetes			p=0.560 (b)			p>0.990 (b)			p=0.307 (b)
No	27 (73.0%)	3 (100.0%)		28 (73.7%)	2 (100.0%)		24 (70.6%)	6 (100.0%)	
Yes	10 (27.0%)	0 (0.0%)		10 (26.3%)	0 (0.0%)		10 (29.4%)	0 (0.0%)	
Other autoimmune comorbidities			p=0.538 (b)			p=0.100 (b)			p>0.990 (b)
No	24 (64.9%)	3 (100.0%)		27 (71.1%)	0 (0.0%)		23 (67.6%)	4 (66.7%)	
Yes	13 (35.1%)	0 (0.0%)		11 (28.9%)	2 (100.0%)		11 (32.4%)	2 (33.3%)	
Non-autoimmune comorbidities			p>0.990 (b)			p=0.533 (b)			p>0.990 (b)
No	24 (64.9%)	2 (66.7%)		24 (63.2%)	2 (100.0%)		22 (64.7%)	4 (66.7%)	
Yes	13 (35.1%)	1 (33.3%)		14 (36.8%)	0 (0.0%)		12 (35.3%)	2 (33.3%)	
Number of infections per year			p=0.295 (b)			p=0.483 (b)			p=0.585 (b)
0	5 (13.5%)	0 (0.0%)		5 (13.2%)	0 (0.0%)		5 (14.7%)	0 (0.0%)	
1	13 (35.1%)	0 (0.0%)		11 (28.9%)	2 (100.0%)		10 (29.4%)	3 (50.0%)	
2	7 (18.9%)	2 (66.7%)		9 (23.7%)	0 (0.0%)		7 (20.6%)	2 (33.3%)	
3+	12 (32.4%)	1 (33.3%)		13 (34.2%)	0 (0.0%)		12 (35.3%)	1 (16.7%)	
Infection-related hospitalization			p=0.560 (b)			p>0.990 (b)			p=0.307 (b)
No	27 (73.0%)	3 (100.0%)		28 (73.7%)	2 (100.0%)		24 (70.6%)	6 (100.0%)	
Yes	10 (27.0%)	0 (0.0%)		10 (26.3%)	0 (0.0%)		10 (29.4%)	0 (0.0%)	
Previous history of skin infection			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)
No	35 (94.6%)	3 (100.0%)		36 (94.7%)	2 (100.0%)		32 (94.1%)	6 (100.0%)	
Yes	2 (5.4%)	0 (0.0%)		2 (5.3%)	0 (0.0%)		2 (5.9%)	0 (0.0%)	
Previous history of central nervous system infection			-			-			-
No	37 (100.0%)	3 (100.0%)		38 (100.0%)	2 (100.0%)		34 (100.0%)	6 (100.0%)	
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Previous history of respiratory infection			p=0.579 (b)			p>0.990 (b)			p=0.381 (b)
No	16 (43.2%)	2 (66.7%)		17 (44.7%)	1 (50.0%)		14 (41.2%)	4 (66.7%)	
Yes	21 (56.8%)	1 (33.3%)		21 (55.3%)	1 (50.0%)		20 (58.8%)	2 (33.3%)	
Previous history of gastroenteritis			p>0.990 (b)			p=0.519 (b)			p=0.381 (b)
No	23 (62.2%)	2 (66.7%)		23 (60.5%)	2 (100.0%)		20 (58.8%)	5 (83.3%)	
Yes	14 (37.8%)	1 (33.3%)		15 (39.5%)	0 (0.0%)		14 (41.2%)	1 (16.7%)	
Previous history of urinary tract infection			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)			p>0.990 (b)
No	31 (83.8%)	3 (100.0%)		32 (84.2%)	2 (100.0%)		29 (85.3%)	5 (83.3%)	
Yes	6 (16.2%)	0 (0.0%)		6 (15.8%)	0 (0.0%)		5 (14.7%)	1 (16.7%)	
IgA anti-tissue transglutaminase >7 (U/ml)			-			-			-
No	37 (100.0%)	3 (100.0%)		38 (100.0%)	2 (100.0%)		34 (100.0%)	6 (100.0%)	
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Antithyroid peroxidase antibody >5.6 (UI/ml)			p>0.990 (b)			p=0.046*(b)			p=0.602 (b)
No	28 (75.7%)	3 (100.0%)		31 (81.6%)	0 (0.0%)		27 (79.4%)	4 (66.7%)	
Yes	9 (24.3%)	0 (0.0%)		7 (18.4%)	2 (100.0%)		7 (20.6%)	2 (33.3%)	
Antithyroglobulin antibody >4.1 (UI/ml)			p=0.262 (b)			p=0.154 (b)			p>0.990 (b)
No	21 (56.8%)	3 (100.0%)		24 (63.2%)	0 (0.0%)		20 (58.8%)	4 (66.7%)	
Yes	16 (43.2%)	0 (0.0%)		14 (36.8%)	2 (100.0%)		14 (41.2%)	2 (33.3%)	

Results presented as n (%); p-values calculated with (a) chi-square test or (b) Fisher exact test, when Cochran rules were not met. Ig: Immunoglobulin

Antithyroid peroxidase antibody >5.6 UI/mL was associated with selective IgE deficiency ($p=0.046$).

None of the patients with any type of immunoglobulin deficiency had reported history of infection-related hospitalization. All IgA deficient patients had IgA anti-tissue transglutaminase <7 U/mL, antithyroid peroxidase antibody <5.6 UI/mL, and antithyroglobulin antibody <4.1 UI/mL. All patients with any type of immunodeficiency had IgA anti-tissue transglutaminase <7 U/mL. Both IgE deficient patients had antithyroid peroxidase antibody >5.6 UI/mL and antithyroglobulin antibody >4.1 UI/mL, therefore were diagnosed with thyroiditis.

The one patient with IgM deficiency had no other diagnosed autoimmune or non-autoimmune diseases, no history of infection-related hospitalizations, and had previous history of one urinary tract infection only.

Discussion

Our study showed that immunoglobulin deficiency is relatively frequent in pediatric patients with T1D, as six of the forty children (15%) studied had one type of immunoglobulin below age-adjusted reference range. This is in line with previous studies carried out on the same topic.¹⁰⁻¹² Partial selective IgA deficiency was the most frequent, followed by selective IgE deficiency, and lastly selective IgM deficiency.

To gain more knowledge about the topic, a literature search was performed on the matter. IgA deficiency prevalence ranges from 1 in 100 to 1 in 1000 in Caucasians,²³ which represents a much rarer prevalence than we found in this study. There are no large-scale studies reporting the prevalence of IgM, IgE or IgG deficiencies worldwide. A study performed in a group of 3436 healthy adults from Iran determine a prevalence of 0.37% of selective IgM deficiency.²⁴ A prevalence of 0.03% was observed on another community-based study from an unselected group of 3213 individuals.²⁵ Goldstein MF *et al* described that the prevalence of selective IgM deficiency on a pediatric group of symptomatic patients followed in an allergy and immunology practice was 0.03%.²⁶ Therefore, the prevalence of IgM deficiency found in this study is higher. The prevalence of selective IgE deficiency varies depending on the cohort under study, with previous investigations reporting a prevalence of 0.8% in blood donors, 3.1% in allergy-immunology patients, and 1.3% in rheumatology practice patients.²⁷ Other study found IgE deficiency in 2.7% of the patients included, although some of these individuals had other concomitant immunodeficiencies diagnosed, such as common variable immunodeficiency.²⁸ In our study, 5% of the patients presented with selective IgE deficiency. The frequency of selective IgG deficiency is not known with certainty, as most studies evaluate the prevalence of each specific IgG subclass deficiency, which were not measured in this study. Nevertheless, the real prevalence of antibody deficiencies might be underestimated worldwide, as many individuals may be asymptomatic or go undiagnosed.²⁹

Hogendorf A *et al* performed a study on antibody deficiency among 395 pediatric patients with T1D, which demonstrated that hypogammaglobulinemia is frequent among these patients, with 22.8% presenting at least one class of immunoglobulin deficiency. Nevertheless, this study established that patients with hypogammaglobulinemia of any kind had higher risk of infection-related hospitalization, and subgroup analysis by specific immunoglobulin deficiency showed that patients with IgA or IgE deficiency had higher risk of non-autoimmune comorbidities. Patients with partial selective IgA deficiency also had higher risk of autoim-

mune comorbidities.¹¹ In our study, such relations were not found, which might be related to the smaller sample size and thus lower statistical power of this study.

Other reports obtained similar findings in this topic, suggesting that low levels of IgA are more common among patients with T1D.¹⁰⁻¹² In a study carried out by Greco D *et al*, in Western Sicily, which included 150 subjects with T1D, 5.3% of subjects had IgA deficiency, a prevalence similar to what was found in this study.¹⁰ Previous studies show that IgA deficiency is also associated with other autoimmune diseases like autoimmune thyroiditis, systemic lupus erythematosus, celiac disease, psoriasis, between others.¹³ The haplotype 8.1 is the most frequently found among IgA deficient patients. Also, it is often linked to several autoimmune diseases highly associated with low IgA levels, such as autoimmune thyroiditis, systemic lupus erythematosus, celiac disease, rheumatoid arthritis, T1D and myasthenia gravis.¹³ This associations might suggest shared genetic background that predispose subjects to both autoimmune manifestations and immunoglobulin deficiency. The previous observation of familial predominance with clustering of IgA deficit supports the importance of the genetic influence.^{13,30} Other hypothesis are that autoimmune processes responsible for T1D might also influence other components of the immune system, like immunoglobulin formation, or that IgA protects against autoimmunity, with low IgA favoring the development of autoimmune diseases.¹³ In our study, no autoimmune disorders had been diagnosed among patients with abnormally low levels of IgA, other than T1D.

Antithyroid peroxidase antibody above normal was associated with selective IgE deficiency. Both IgE deficient patients included in the study had autoimmune thyroiditis. This goes along with the findings of Picado C *et al*, whose study described an association between selective IgE deficiency and autoimmune diseases, thyroiditis included, although in that study none of the IgE deficient patients were diagnosed with T1D.³¹

In this study, patients with T1D and immunoglobulin deficiency did not seem to have increased risk of any type of infection or infection-related hospitalization, when compared to patients with T1D and normal values of immunoglobulins. This is congruent to the fact that patients with immunoglobulin deficiency may be asymptomatic.^{13,14} Previous studies report an association between poor glycemic control and higher risk of infection or other comorbidities in diabetic patients, especially if longer duration of diabetes.^{4,5,32} In this study, this evaluation was not considered.

Our study has several limitations, the most relevant being the small sample size and consequent low statistical power that limits its conclusions. A small number of subjects were included, which may be related to the lack of association between immunoglobulin deficiency and the risk of infections and other comorbidities found in this study. Plus, the clinical history of the individuals was reported by their caregivers, and thus subjective. To obtain more reliable clinical information, questionnaires were complemented with electronic medical records, which showed us that some caregivers forgot to mention relevant antecedents such as infection-related hospitalizations, especially older episodes. Therefore, old interurrences for which there is no clinical record may have been ignored. Also, insulin requirements were not assessed, and the quality of glycemic control was evaluated based only on a single measurement of glycated hemoglobin, while time in range was not considered. Continuous glucose monitoring and time in range would reflect more truthfully the dynamic nature of long-term glucose control, and the variability of glucose concentrations, which could be valuable additional information.³³

Given the fact that immunoglobulin deficiencies appear to be more common in patients with T1D, more research is required to better understand the relation between T1D and immunoglobulin deficit, to decide if patients with T1D should be regularly screened for immunoglobulin deficiency, especially if it is a patient with history of recurrent infections, frequent need for intravenous antibiotic treatment or other alarm signs of immunodeficiency.

Conclusion

This study demonstrated that immunoglobulin deficiency is relatively frequent among pediatric patients with T1D, suggesting a potential common background. Plus, in concordance to previous studies, selective IgE deficiency may be associated with positive antithyroid antibodies.³¹

Although in this study immunoglobulin deficit did not seem to be related to specific outcomes such as higher risk of infection, autoimmune or non-autoimmune comorbidities, further investigation is needed to clarify this relation, and to assess the potential benefit from screening immunoglobulin deficiency among pediatric patients with T1D.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

TF: Study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, draft manuscript preparation.

CC: Study conception and design, data collection, interpretation of results, supervision.

All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

TF: Conceção e desenho do estudo, recolha de dados, análise e interpretação dos resultados, preparação do rascunho do manuscrito.

CC: Conceção e desenho do estudo, recolha de dados, interpretação dos resultados, supervisão.

Todos os autores reviram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
- Bauer W, Gyenesei A, Kretowski A. The multifactorial progression from the islet autoimmunity to type 1 diabetes in children. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7493. doi: 10.3390/ijms22147493.
- Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1210-7.
- Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:148-58. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
- Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41:2127-35. doi: 10.2337/dc18-0287.
- Takasawa K, Kanegane H, Kashimada K, Morio T. Endocrinopathies in Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:786241. doi: 10.3389/fimmu.2021.786241.
- Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34:10-22. doi: 10.1007/s10875-013-9954-6.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42:1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:38-59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
- Greco D, Maggio F. Selective immunoglobulin a deficiency in type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in Western sicily (Italy). *Diabetes Metab J.* 2015;39:132-6. doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.132.
- Hogendorf A, Szymanska M, Krasinska J, Baranowska-Jazwiecka A, Ancuta M, Charubczyk A, et al. Clinical heterogeneity among pediatric patients with autoimmune type 1 diabetes stratified by immunoglobulin deficiency. *Pediatr Diabetes.* 2021;22:707-16. doi: 10.1111/pedi.13208.
- Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17:1383-96. doi: 10.2119/molmed.2011.00195.
- Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:163-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.005.
- Caka C, Cimen O, Kahyaoglu P, Tezcan I, Cagdas D. Selective IgM deficiency: Follow-up and outcome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1327-34. doi: 10.1111/pai.13497.
- Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis Child.* 1988;63:771-3.
- Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1525-60. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025.

17. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency - causes and approach to diagnosis. *Clin Med.* 2016;16:571-6. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-571.
18. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy.* 1976;6:51-9.
19. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93:190-7.
20. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1763-70. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
21. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-1205.e1181-1178. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
22. Corporation I. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk: IBM Corp. 2020.
23. Hostoffer RW. Selective IgA deficiency: Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis. UpToDate. 2022 [cited 2023 March 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/selective-iga-deficiency-clinical-manifestations-pathophysiology-and-diagnosis>.
24. Entezari N, Adab Z, Zeydi M, Saghafi S, Jamali M, Kardar GA, et al. The prevalence of Selective Immunoglobulin M Deficiency (SIgMD) in Iranian volunteer blood donors. *Hum Immunol.* 2016;77:7-11. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.051.
25. Cassidy JT, Nordby GL. Human serum immunoglobulin concentrations: prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55:35-48.
26. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:624850.
27. Smith JK, Krishnaswamy GH, Dykes R, Reynolds S, Berk SL. Clinical manifestations of IgE hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:313-8.
28. Ferastraoar D, Gross R, Rosenstreich D. Increased malignancy incidence in IgE deficient patients not due to concomitant Common Variable Immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:267-73. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.006.
29. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:717-32. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422.
30. Vorechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1096-109.
31. Picado C, de Landazuri IO, Vlaga A, Bobolea I, Arismendi E, Amaro R, et al. Spectrum of disease manifestations in patients with selective immunoglobulin e deficiency. *J Clin Med.* 2021;10 :4160. doi: 10.3390/jcm10184160.
32. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schönheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:1541-5.
33. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:S16-s26.



Artigo Original

Teleconsulta e a Satisfação: O Impacto numa População com Diabetes *Mellitus*



Alexandre Vasques ^{a,*}, Diogo Evangelista ^a, Marta Barroso ^b, Carolina Medo ^a, Camila Gonçalves ^a, Inês Sintra ^a

^a USF Oriente, Lisboa, Portugal

^b USF Fonte Luminosa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-06-06

Accepted/Aceite: 2023-10-26

Ahead of Print: 2024-01-05

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes *Mellitus*;
Satisfação dos Doentes;
Telemedicina.

Keywords:

Diabetes *Mellitus*;
Patient Satisfaction;
Telemedicine.

R E S U M O

Introdução: O acompanhamento de doentes nos cuidados de saúde primários (CSP) foi afetado significativamente durante 2020. Uma das principais alterações foi a realização de teleconsultas. Existem estudos que apontam para uma maior satisfação e melhor controlo da diabetes *mellitus* (DM) com a telemedicina, no entanto, estes abordam populações jovens ou com pouco acesso aos CSP.

Métodos: Aplicação de questionários de satisfação relativamente às teleconsultas de DM do ano de 2020/21 com posterior análise estatística dos dados na plataforma SPSS. Como objectivo principal definimos a avaliação da satisfação e sua correlação com idade, género e estatuto laboral dos doentes, de forma a avaliar a possibilidade de implementar este tipo de consulta no seu acompanhamento habitual. Como objectivo secundário, pretendeu-se avaliar o impacto da implementação de teleconsultas no controlo da DM, através da diferença de HbA1c antes e após a teleconsulta.

Resultados: Numa amostra de 113 utentes, verificou-se uma elevada satisfação com a teleconsulta, havendo uma correlação positiva com a idade mais avançada. No entanto, cerca de 30% ficaria insatisfeito com a implementação desta tipologia no seu seguimento habitual. Não se verificou uma diferença significativa nos valores da HbA1c, após a teleconsulta.

Conclusão: A teleconsulta é um importante aliado no seguimento de utentes com DM, permitindo uma vigilância contínua e cómoda. O presente estudo, tendo em conta as suas limitações, poderá servir de base para uma investigação mais aprofundada, com uma amostra mais abrangente.

Telemedicine and Satisfaction: The Impact on a Population with Diabetes *Mellitus*

A B S T R A C T

Introduction: Patient follow-up was significantly affected during the year of 2020. One of the main changes implemented was the use of telemedicine. New studies have shown an improvement in the satisfaction and analytic control of diabetes with telemedicine. However, those studies primarily addressed a younger population or those with little access to Primary Health Care.

Methods: Use of satisfaction questionnaires regarding the implementation of teleconsultation in the follow up of diabetic patients in the years of 2020/21, with subsequent statistical analysis of the data in SPSS. The main objective was to assess satisfaction and its relation to age, gender and employment status, in order to evaluate the potential of implementing this type of consultation in the patient's follow-up. As a secondary objective, we intended to evaluate the impact of telehealth in terms of DM control, through the difference in HbA1c before and after the teleconsultation.

Results: In a sample of 113 users, we have observed a high satisfaction with teleconsultation together with a positive correlation to older age. However, around 30% would be dissatisfied with the

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: amfvasques@gmail.com (Alexandre Vasques)

Centro de Saúde do Beato - Rua Marquês de Olhão, 1900-187 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao230035>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

regular use of this typology in their usual follow-up. There was no significant difference in HbA1c values after the teleconsultation.

Conclusion: Teleconsultation is an important ally in the follow-up of users with DM, allowing continuous and convenient surveillance. The impact on glycemic control is not well established, so it is not possible to draw conclusions without further studies.

Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma patologia frequente e de incidência crescente a nível mundial. Em Portugal, em 2021, a prevalência de DM foi de 14,1%, na população entre os 20 e os 79 anos.¹ Esta patologia leva a uma degradação progressiva do estado de saúde do indivíduo, estando associada a diversas complicações que levam à diminuição da qualidade de vida, que é tanto maior quanto mais precário for o controlo da doença. A DM foi responsável por 4110 mortes em 2020, correspondendo a 3,3% das mortes em Portugal.²

Para além dos efeitos negativos no indivíduo, a DM também está associada a elevados gastos em saúde, relacionados com um maior número de consultas, episódios de urgência, internamentos, procedimentos e tratamento das complicações. Em 2021, o Observatório Nacional para a Diabetes estimou custos entre 1400-1700 milhões, correspondendo em até 7% da despesa em saúde.¹

Esta doença é passível de ser controlada através de medidas de estilo de vida e/ou medicação, sendo que os objetivos para o controlo da hemoglobina glicada (HbA1c) são variáveis entre indivíduos.³ Em 2015, a taxa de indivíduos com o diagnóstico de DM e com níveis de HbA1c controlados (caracterizado neste estudo como HbA1c < 7%) foi apenas de 63,2%.⁴ Entre 2019 e 2020 verificou-se um agravamento no controlo glicémico em Portugal, havendo uma redução da proporção de pessoas com registo de HbA1c ≤ 8%: de 61% em 2019 para 47% em 2020.² Isto demonstra a importância de uma atualização nas medidas que promovem o seu controlo. Dado que a medicação atualmente disponível no mercado apresenta elevada eficácia, torna-se essencial apostar tanto em medidas de literacia para a saúde como na acessibilidade aos cuidados de saúde.

Uma medida que tem vindo a ser estudada nos últimos anos é a telessaúde. Esta define-se como qualquer intervenção relacionada com saúde que utilize tecnologias de comunicação. Dentro desta, a telemedicina, ou seja, troca de informação clínica através de meios eletrónicos, que inclui vertentes como a telemonitorização ou as teleconsultas, é um campo de interesse crescente que pode melhorar o acesso aos cuidados de saúde dos utentes, nomeadamente dos utentes com DM.^{5,6} A teleconsulta deverá ser aplicada em utentes com necessidades passíveis de serem avaliadas e abordadas através desta modalidade, sendo importante o conhecimento dos seus limites.^{7,8}

Diversos estudos têm vindo a demonstrar que as várias modalidades de telemedicina podem ser potencialmente eficazes no controlo dos níveis de HbA1c, comparativamente às consultas convencionais, ou como método adicional às consultas convencionais, especialmente em ambientes rurais, onde o acesso aos cuidados de saúde é limitado.⁹⁻¹² A maioria dos estudos refere que o controlo da patologia aparenta ser mais eficaz quando apoia os doentes na autogestão da sua patologia,^{13,14} o que reforça a importância das medidas de literacia em saúde. A eficácia desta abordagem tem maiores benefícios no seguimento a longo prazo, à medida que os indivíduos se familiarizam com o novo método.¹⁵ No entanto, de acordo com revisões sistemáticas recentes, embora exista esta eficácia, é importante a realização de estudos de maior duração e com uma população mais abrangente.^{16,17}

Contudo, é necessário um grande apoio para a implementação desta tipologia de consulta, sendo necessária uma grande adaptação e individualização dos projetos, perante populações e instituições diferentes.¹⁸

A implementação de teleconsultas a nível mundial tem sido feita gradualmente, sendo que em Portugal, esta forma de consulta ainda era desconhecida à maioria da população. Com a pandemia do vírus SARS-CoV-2, o sistema de saúde português foi forçado a uma remodelação abrupta, passando a preferir-se métodos de consultas não presenciais (através da via telefónica e informática, geralmente de forma assíncrona). A população que acedia a este tipo de consulta como uma exceção, passou a ver a telemedicina como prática regular. No entanto, aqueles que apenas conheciam o método de consulta presencial, viram-se forçados a recorrer à teleconsulta como única forma de contacto com o seu médico de família, muitas vezes com dificuldades no seu uso. O facto do seguimento ter sido alterado para a modalidade de telemedicina, não significa necessariamente um descontrolo da patologia nem da satisfação do utente relativamente ao seu acompanhamento. No entanto, é de sublinhar que a pandemia levou a um constrangimento real no seguimento dos utentes diabéticos em Portugal, tendo havido uma redução da proporção de utentes com vigilância de enfermagem nos CSP em 2020, para além de um decréscimo de novos diagnósticos de DM entre 2019 e 2020 devido ao confinamento e respetivo adiar de consultas e exames.³

Material e Métodos

O presente estudo foi realizado ao nível de uma Unidade de Saúde Familiar (USF) pertencente ao Agrupamento de Centros de Saúde de Lisboa Central. Aqui, os utentes com DM têm pelo menos uma consulta por semestre, mantendo contacto frequente com a sua equipa de família. Durante o ano de 2020, devido à pandemia COVID-19, grande parte das consultas foram realizadas com recurso a teleconsulta assíncrona (consulta telefónica, não presencial).

O objetivo primário foi aferir o impacto da implementação de teleconsulta na satisfação dos utentes, na população com DM. O objetivo secundário foi avaliar o impacto da implementação de teleconsulta no controlo da DM, com base na HbA1c.

O presente estudo, observacional transversal, baseou-se na aplicação de um questionário (Fig. 1) a utentes que cumpriam os critérios de inclusão, aquando das consultas. É composto por duas porções:

- Relativa aos dados sociodemográficos do utente e valores de hemoglobina glicada obtidos em 2020, aquando da última teleconsulta de DM realizada e na primeira consulta após essa.
- Questionário de satisfação relativamente à teleconsulta de diabetes realizada durante o ano de 2020.

Relativamente aos dados colhidos, foi realizada uma análise estatística simples relativamente ao questionário de satisfação e, de forma secundária, uma análise relacionando a satisfação com a idade, género e contexto laboral, utilizando o *software* de análise estatística IBM SPSS®.

Também recorrendo ao *software* SPSS®, foi realizada uma análise estatística para avaliar a evolução do valor analítico de hemoglobina glicada, recorrendo à correlação de Pearson, de forma a perceber se houve uma variação significativa após a realização de teleconsulta.

Questionário:

Este questionário foi elaborado por médicos internos da USF Oriente e tem como objectivo avaliar a satisfação e impacto da sua consulta telefónica realizada no ano de 2020. O questionário é anónimo e o seu preenchimento é opcional.

Ao preenchê-lo, está a declarar ter compreendido os objectivos do estudo, ter sido dada oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora e concordar que os dados nele sejam recolhidos, analisados, estudados e eventualmente utilizados em publicações ou comunicações.

Se recusar, não haverá prejuízo para os seus direitos assistenciais

Dados gerais (a preencher pelo médico):

Idade: __ anos.

Género: M __; F __.

Grau de escolaridade: _____.

Estatuto laboral: Empregado // Desempregado // Reformado.

Valores de HbA1c: Aquando da teleconsulta __%; Na primeira consulta após a teleconsulta __%.

Questionário (a preencher pelo utente):

Em relação à última consulta de diabetes realizada por telefone em 2020, pedimos-lhe que responda às perguntas que se encontram em seguida. Cada uma tem cinco hipóteses de resposta. Deve assinalar aquela que lhe parece mais adequada de acordo com o que sentiu.

	Muito Insatisfeito	Insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
Simpatia do atendimento				
Oportunidade para contar os seus problemas				
O médico percebeu os seus problemas				
Tempo de Consulta				
Clareza das indicações dadas pelo médico				
Nível de confiança no médico				
Satisfação global com o atendimento				

Gostaríamos ainda de saber a sua opinião relativamente à possibilidade de uma das consultas de diabetes que tem anualmente, ser realizada por telefone (esta resposta não é vinculativa). Ficaria:

Muito insatisfeito __; Insatisfeito __; Indiferente __; Satisfeito __; Muito Satisfeito __.

Obrigado pela sua colaboração!

Figura 1. Questionário aplicado durante a realização do estudo.

Para estabelecer uma correlação estatisticamente significativa, foi utilizado $p\text{ value} < 0,05$.

Os critérios de inclusão foram:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Inscrição válida na USF;
- Contacto não presencial (teleconsulta) durante o ano de 2020;
- Consulta (presencial/não presencial) durante o ano de 2021 e primeiro trimestre de 2022;
- Registo de diabetes mellitus nos problemas activos no SClínico;
- Aceitação e consentimento informado para pertencer ao estudo.

Resultados

Foi obtida uma amostra de 113 utentes, 57 dos quais do género feminino e 56 do género masculino. Relativamente à idade, a média foi 71 anos +/- 10 anos. Relativamente à escolaridade, 61,1% (n=69) tinham apenas o 1º ciclo, sendo que a caracterização total encontra-se na Fig. 2 e Tabela 1.

Relativamente ao estado laboral, 30,1% (n=34) encontravam-se empregados, 1,8% (n=2) desempregados e 53,1% (n=77) reformados.

Pela observação da Tabela 2, é possível verificar um elevado grau de satisfação nas várias componentes de avaliação da teleconsulta, incluindo a satisfação global, sendo que 98,2% (n=111) se mostraram satisfeitos ou muito satisfeitos.

Não se objetivou relação entre a satisfação global e o estado laboral ou o grau de escolaridade, contudo constatou-se correlação entre a idade mais avançada e um maior grau de satisfação. Não

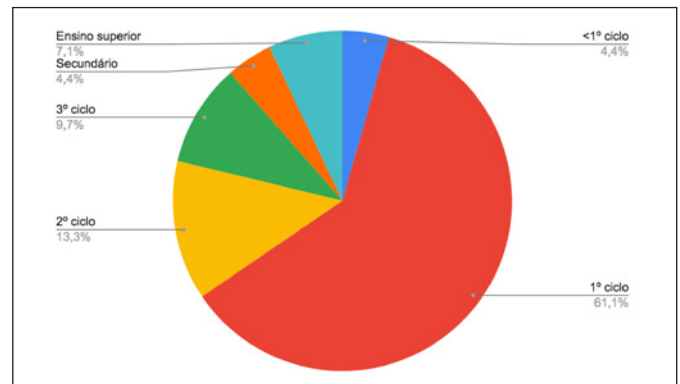


Figura 2. Caracterização do grau de escolaridade dos utentes participantes no estudo.

Tabela 1. Caracterização do grau de escolaridade dos utentes participantes no estudo.

Escolaridade	Número de utentes
<1º ciclo	5
1º ciclo	69
2º ciclo	15
3º ciclo	11
Secundário	5
Ensino superior	8

Tabela 2. Resposta aos questionários aplicados, relativos à satisfação dos utentes.

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
Simpatia do atendimento	0	1	52	60
Oportunidade para contar os seus problemas	0	8	63	42
O médico percebeu os seus problemas	0	6	65	42
Tempo de consulta	0	16	65	32
Clareza das indicações dadas pelo médico	0	1	68	44
Nível de confiança no médico	0	0	56	57
Satisfação global com o atendimento	0	2	64	47

obstante, 30,97% (n=35), ficaria muito insatisfeito/insatisfeito com a implementação desta tipologia no seu seguimento habitual.

Não se verificou uma diferença significativa nos valores de HbA1c após a teleconsulta ($p=0,518$). Antes da teleconsulta, o valor de hemoglobina glicada médio era de 7,07% +/- 1,17% e na consulta seguinte o valor foi de 7,09% +/- 1,23%.

Discussão

Em Portugal, de acordo com Consensos de Peritos e o Plano Nacional para a Segurança dos Doentes 2021-2026,^{7,8} a teleconsulta parece ter mostrado resultados benéficos e consegue incentivar a autonomia dos utentes e economizar recursos dos cuidados de saúde. Sabemos, no entanto, que para ser implementada, deve ser feita uma estruturação adequada e cuidada, com garantia do cumprimento legal correspondente. Deve também ser feita uma identificação dos tipos de utentes que beneficiam, ou não, com esta abordagem.

De acordo com o estudo que conduzimos, embora pareça existir uma elevada satisfação por parte dos utentes em relação às te-

leconsultas realizadas, observamos que um número significativo de utentes não estaria satisfeito com a sua implementação na sua vigilância habitual. Assim, consideramos essencial informar os utentes dessa possibilidade e oferecer essa tipologia de consulta aos utentes que manifestem essa vontade, devido ao alto grau de satisfação relatado. No entanto, de acordo com os resultados do nosso estudo, parece que a implementação universal da teleconsulta não é aconselhável do ponto de vista de satisfação do utente, no momento atual. Portanto, a decisão de adotar a teleconsulta deve ser tomada individualmente, levando em consideração as preferências de cada utente.

No contexto citadino avaliado, não parece haver impacto da teleconsulta no controlo analítico da diabetes. Os estudos em que se observou impacto positivo no controlo analítico foram desenvolvidos em subgrupos específicos da população, não sendo ainda possível ser feita uma extrapolação para a população geral até serem feitos trabalhos mais abrangentes que demonstrem essa evidência.¹²

Também nos parece importante referir a difícil interpretação do impacto analítico desta abordagem após um único momento de teleconsulta, sendo que essa análise ainda se torna mais complexa quando se tem em consideração o contexto singular de pandemia durante o qual o estudo foi desenvolvido. A não existência de um grupo comparador, o fato do momento de reavaliação não ter sido uniformizado e as características da nossa amostra (população predominantemente envelhecida e número de utentes aquém do esperado) foram outras das principais limitações que conseguimos identificar durante o desenvolvimento do nosso trabalho.

No decorrer da observação das limitações anteriormente identificadas, sentimos que futuros estudos que as tentem colmatar, nomeadamente se forem realizados num período mais estável socioeconomicamente, com uma maior amostra (tanto em número como em características demográficas), com maior uniformização dos timings de avaliação e com um grupo comparador, deverão ter resultados mais substanciais, tanto em termos de satisfação como em termos de controlo analítico. No entanto, é importante frisar que parte das grandes vantagens da implementação da teleconsulta também passam pela optimização dos recursos dos cuidados de saúde, algo que não é especificamente avaliado nos parâmetros anteriormente referidos mas que deve estar sempre presente no desenvolvimento de futuros estudos.⁷

Conclusão

Com base nos resultados do nosso estudo, é evidente que a implementação da teleconsulta como método regular de seguimento dos utentes diabéticos deve ser uma decisão personalizada. Embora tenhamos observado uma recepção positiva por parte dos nossos utentes, não há consenso quanto à implementação generalizada.

Considerando o contexto pandémico e outros fatores externos relevantes, é crucial que estudos futuros sejam conduzidos para aprofundar o nosso conhecimento sobre o impacto real da teleconsulta no seguimento de doentes com diabetes *mellitus* na população portuguesa. Assim, tendo em conta as limitações do estudo presente, salientamos a necessidade de realização de estudos adicionais com amostra mais abrangente, idealmente com utentes de diferentes contextos. Além disso, parece-nos relevante considerar a avaliação de indicadores clínicos importantes, como o controlo glicémico, a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos utentes diabéticos, com o objetivo de alcançar uma visão mais abrangente das vantagens e desvantagens da teleconsulta. Esses estudos permitirão uma análise mais completa dos benefícios e

limitações da teleconsulta, bem como a identificação de possíveis desafios ou obstáculos que possam surgir em diferentes cenários.

Por último, consideramos que seria interessante em estudos futuros avaliar o impacto da utilização da teleconsulta na gestão de lista e na gestão de *burnout*, na ótica do Médico de Família.

Agradecimentos / Acknowledgements:

Dra. Helena Carvalho, licenciada em Matemática e com Mestrado em Matemática Aplicada à Economia e Gestão, pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, pelo apoio e orientação na avaliação estatística dos dados colhidos.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AV: Responsável pelo conteúdo intelectual, conceção e desenho do estudo, interpretação dos dados e redação do artigo, recolha e análise dos dados e pela revisão crítica do conteúdo.

DE: Responsável pela conceção e desenho do estudo, interpretação dos dados e redação do artigo, recolha e análise dos dados e pela revisão crítica do conteúdo.

MB, CM, CG, IS: Responsáveis pela conceção e desenho do estudo, interpretação dos dados e redação do artigo e recolha e análise dos dados.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

AV: Responsible for the intellectual content, conception and design of the study, interpretation of the data and writing of the article, collection and analysis of the data and critical revision of the content.

DE: Responsible for the conception and design of the study, interpretation of the data and writing of the article, collection and analysis of the data and critical revision of the content.

MB, CM, CG, IS: Responsible for the conception and design of the study, interpretation of the data and writing of the article and collection and analysis of the data.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution,

grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

1. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números – Os Anos de 2019, 2020 e 2021 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: OND; 2023 .
2. Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes - Desafios e estratégias. Programa Nacional para a Diabetes. Lisboa: DGS;2021.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S1-S4. doi: 10.2337/dc23-Sint.
4. Barreto M, Kislaya I, Gaió V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:271-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.052.
5. Esteves C, Barros L, Melo P, Teixeira S, Alves M, Ramos L. Telemedicina na Diabetes e Covid-19 – Uma Oportunidade a Não Perder. *Rev Port Diabetes*. 2021;16:133-9.
6. What is telehealth? *NEJM Catalyst*. 2018. [consultado 2023-08-15]. Disponível em: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.18.0268>.
7. Nortadas R, Santos Neves A, Lé dos Santos C, Torre E, Nascimento E, Carvalho A, et al. Documento de Consenso para a Realização de Teleconsulta de Diabetes – Uma Posição de Peritos. *Rev Port Diabetes*. 2021;16:146-50.
8. Direcção Geral da Saúde. Documento Técnico para a Implementação do Plano Nacional para a Segurança dos Doentes Programa Nacional para a Diabetes 2021-2026. Lisboa: DGS;2022.
9. Lee SW, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:12680. doi: 10.1038/s41598-017-12987-z.
10. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79246. doi: 10.1371/journal.pone.0079246.
11. Levin K, Madsen JR, Petersen I, Wanscher CE, Hangaard J. Telemedicine diabetes consultations are cost-effective, and effects on essential diabetes treatment parameters are similar to conventional treatment: 7-year results from the Svendborg Telemedicine Diabetes Project. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:587–95.
12. Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, Harst L. Mapping the Evidence on the Effectiveness of Telemedicine Interventions in Diabetes, Dyslipidemia, and Hypertension: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Med Internet Res*. 2020.;22:e16791.
13. Zhai YK, Zhu WJ, Cai YL, Sun DX, Zhao J. Clinical- and cost-effectiveness of telemedicine in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2014;93:e312. doi: 10.1097/MD.0000000000000312.
14. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, Liu Y, Dianati-Maleki N, Hemmelgarn BR, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2017;189:E341-64. doi: 10.1503/cmaj.150885.
15. Tchero H, Kangambega P, Briatte C, Brunet-Houdard S, Retali GR, et al. Clinical Effectiveness of Telemedicine in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 42 Randomized Controlled Trials. *Telemed J E Health*. 2019; 25:569–583.
16. Eberle C, Stichling S. Clinical Improvements by Telemedicine Interventions Managing Type 1 and Type 2 Diabetes: Systematic Meta-review. *J Med Internet Res*. 2021;23:e23244.
17. Udsen FW, Hangaard S, Bender C, Andersen J, Kronborg T, Vestergaard P, et al. The Effectiveness of Telemedicine Solutions in Type 1 Diabetes Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17:782-93. doi: 10.1177/19322968221076874.
18. McDonnell ME. Telemedicine in Complex Diabetes Management. *Curr Diab Rep*. 2018;18:42. doi: 10.1007/s11892-018-1015-3.



Artigo Original

A Portuguese Consensus for Self-Monitoring of Blood Glucose



Mafalda Marcelino ^{a,b}; Miguel Melo ^{b,c}; Mónica Reis ^{b,d,e}; Andreia Nunes ^{e,f}; Ângela Santos Neves ^{g,h}; Catarina Ivo ^{a,b}; Edite Nascimento ^{b,e,i}; José Augusto Simões ^{h,j,k}; José Silva-Nunes ^{l,m}; Pedro Augusto Simões ^{h,j}; Estevão Pape ^{e,f,k}; João Filipe Raposo ^{k,n}; João Jácome de Castro ^{a,b,*}

^a Department of Endocrinology / Hospital das Forças Armadas, Lisbon, Portugal

^b Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM), Lisbon, Portugal

^c Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism / Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^d Department of Internal Medicine / Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal

^e Diabetes Mellitus Study Group of the Portuguese Society of Internal Medicine (NEDM SPMI), Lisbon, Portugal

^f Department of Internal Medicine / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^g Araceti Family Health Unit / Araceti Family Health Unit, Arazede, Portugal

^h Diabetes Center of Studies of the Portuguese Association of General and Family Medicine (APMGF)

ⁱ Department of Internal Medicine / Centro Hospitalar Tondela Viseu, Viseu, Portugal

^j Faculty of Health Sciences / University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

^k Portuguese Society of Diabetology (SPD), Lisbon, Portugal

^l Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism / Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

^m NOVA Medical School, New University of Lisbon, Lisbon, Portugal

ⁿ Education and Research Center, Lisbon, Portugal / NOVA Medical School, Lisbon, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-09-08

Accepted/Aceite: 2024-02-03

Ahead of Print: 2024-06-04

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Blood Glucose;

Blood Glucose Self-Monitoring;

Consensus;

Diabetes Mellitus.

Palavras-chave:

Auto-Monitorização da Glicose;

Consenso;

Diabetes Mellitus;

Glicose.

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes mellitus is a highly prevalent disease, and its incidence is increasing. A poorer glycemic control has been associated with worse clinical outcomes. Therefore, this study aimed to establish a national consensus on the self-monitorization of blood glucose.

Methods: A systematic literature review was conducted to develop a questionnaire that was made available to a panel of 13 Portuguese physicians. The Delphi methodology was applied, and two voting rounds were performed. The questions for which no consensus (<80%) was obtained in the first round, were subsequently resubmitted for evaluation by the panel.

Results: Participation rate was 100% in both rounds. In total, consensus was reached for 66 out of 85 statements (77.7%). Overall, consensus was obtained for the statements regarding target population, patients' education, patients' quality of life, and self-monitoring techniques, frequency, and impact. Namely, it was considered that blood glucose self-monitoring can be relevant for all types of diabetes and that its frequency should be personalized for each patient. Most statements for which no consensus was reached were related to the type of treatment, due to the influence of the type of treatment in the relevance/usefulness of blood glucose self-monitoring.

Conclusion: The obtained consensus will allow an overview of a myriad of questions concerning the self-monitoring of blood glucose, a method which has the potential to improve glycemic control and to decrease the risk of the emergent complications of diabetes mellitus.

Consenso Português para a Auto-Monitorização da Glicose

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus é uma doença altamente prevalente e a sua incidência está a aumentar. Um fraco controlo glicémico dos doentes tem sido associado a piores resultados clínicos. Assim, este

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: jjcastro@sapo.pt (João Jácome de Castro)

Hospital das Forças Armadas, Azinhaga Ulmeiros 1649-020 Lisbon, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao230042>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

estudo teve como objetivo estabelecer um consenso nacional sobre a auto-monitorização da glicose.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para a elaboração de um questionário, que foi disponibilizado a um painel de 13 médicos portugueses. O questionário foi realizado com recurso à metodologia Delphi, tendo sido realizadas duas rondas de votação. As questões para as quais não se obteve consenso (<80%) na primeira ronda, foram posteriormente submetidas a nova avaliação pelo painel.

Resultados: A taxa de participação foi de 100% em ambas as rondas. No total, foi obtido consenso para 66 das 85 afirmações (77,7%). Em geral, foi obtido consenso para as afirmações relativas à população-alvo, educação dos doentes, qualidade de vida dos doentes e às técnicas, frequência e impacto da auto-monitorização. Particularmente, foi considerado que a auto-monitorização da glicemia pode ser relevante para todos os tipos de diabetes e que a sua frequência deve ser personalizada para cada doente. A maioria das afirmações para as quais não se atingiu consenso são relativas ao tipo de tratamento, devido à sua influência na relevância/utilidade da auto-monitorização da glicose.

Conclusão: Os consensos obtidos permitem uma visão global de uma miríade de questões relativas à auto-monitorização da glicemia, um método que tem o potencial de melhorar o controlo glicémico e de diminuir o risco de complicações emergentes da diabetes *mellitus*.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) affected 529 million adults worldwide in 2021 (global age-standardized prevalence of 6.1%), being up to 96.0% (95% CI: 95.1 – 96.8) of cases attributed to type 2 diabetes.¹ Moreover, its incidence is quickly increasing as it is estimated that more than 1.31 billion (1.22 – 1.39) people will have diabetes by 2050.¹ In Portugal, 72 032 new cases were diagnosed in 2018, with a prevalence of 13.6% in the population aged between 20 to 79 years.² DM incidence projections indicate that the number of new cases diagnosed will be 972.77 per each 100 000 Portuguese habitants by 2024.³

DM treatment aims to prevent acute hypo and hyperglycemic complications, decrease the risk for conditions associated with diabetes, reduce mortality, and optimize quality of life.⁴ Good glycemic control with the decrease of glycemic variability, including hypoglycemia episodes in both type 1 and type 2 diabetes have been associated with a reduction of complications and adverse clinical outcomes.⁵⁻⁷

Precise information regarding variations in blood glucose levels are relevant for physicians and patients to determine the efficacy of treatment.^{4,8} It allows for medication, diet and exercise adjustment, maximization of blood glucose control and assessment of glycemic variability and associated complications.⁸ Moreover, regular monitoring of glycemic status also provides important information for patient disease's education, allowing the patients to improve their knowledge and awareness regarding the disease. Although the benefit of self-monitoring has been established for patients with type 1 diabetes (T1D), its relevance for type 2 diabetes (T2D), especially for patients that do not receive insulin or secretagogue drugs, remains a question of debate.^{4,9,10} Multiple systems for measuring glucose in people with diabetes have been developed.^{11,12} The first consisted of strips that allowed a semi-quantitative indication of the level of glucose in urine.¹² However, the inability of detecting hypoglycemia and the difficulty in drawing conclusions from the level of excreted glucose propelled the search for other systems.¹² Currently, small, automatic, and electronic glucometers are frequently used to measure capillary glucose levels.¹¹ Additionally, in the last decades, continuous glucose monitoring systems that measure the patients' glucose levels in the interstitial fluid have been developed.^{11,12}

International recommendations on the treatment of T2D propose increasingly ambitious glycemic control goals, with less variability and fewer episodes of hypo and hyperglycemia. Simultaneously, there are, currently, more pharmacological options with

different efficacy and safety profiles. There is also an increasingly higher volition to actively involve people with diabetes in the management of their disease. To achieve this goal, there is the need to use tools that help the decision-making process of people with diabetes regarding pharmacological and non-pharmacological therapeutical measures. To assess the consensus regarding self-monitoring of blood glucose (SMBG) in Portugal, a panel of 13 physicians with different specialties involved in the treatment of patients with diabetes participated in a Delphi panel, whose results are reported in this work.

Methods

A Delphi methodology¹³ was applied to reach consensus regarding SMBG. A systematic literature review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) to construct the questionnaire.¹⁴ PubMed® and Web of Science™ databases were searched on January 27th of 2022 using the string “diabetes AND (capillary glycemia OR capillary blood glucose) AND (utility OR cost OR monitoring OR pro OR prom OR value OR therapy)” with the filter “human”, limited to the last 10 years and to the Portuguese and English languages. After joining the obtained papers and eliminating the duplicates, the remaining papers had their abstract evaluated by two authors to determine their inclusion. For papers where the opinions between the two authors diverged, a third, different author, evaluated the abstract. No reviews or case reports were considered. The PRISMA flow diagram and the references used to design the questionnaire are available in [Appendix A](#).

The statements of the questionnaire were divided into seven different sections: target population, self-monitoring techniques, patients' education, self-monitoring frequency, regimen/type of treatment, self-monitoring impact, and patients' quality of life. The statements were electronically and anonymously made available by the moderator, external to the panel, to the 13 members of the panel who were specialists in Endocrinology, Internal Medicine, and General Practice/Family Medicine, and two voting rounds were performed between September and October 2022. A Likert scale that assessed agreement (totally agree, agree, disagree, totally disagree) was used to evaluate the statements, with 80% being considered the threshold for consensus. At the end of each round the results were analyzed by the moderator and sent to the Delphi panel. To facilitate the interpretation of the results, the evaluations totally disagree/disagree and agree/totally agree were combined under the evaluations disagree and agree.

Results

Both rounds reached 100% of response rate with all the members of the panel voting in both rounds. In the first round, of the 85 statements, 63 (74.1%) reached consensus, being the remaining 22 statements submitted to the second round. From the 22 statements, 3 (13.6%) reached consensus. Thus, in total, 66 (77.7%) statements reached consensus whereas 19 did not (Fig. 1).

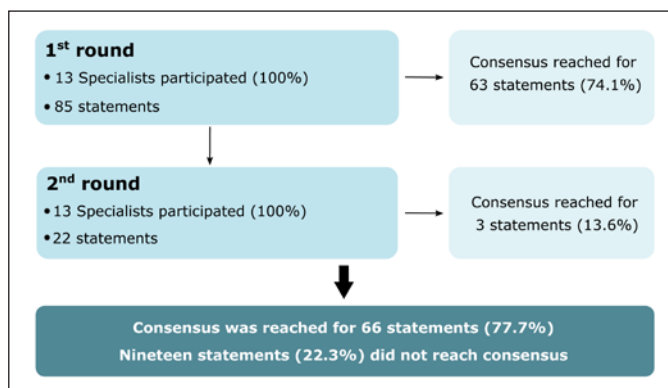


Figure 1. Overview of the percentage of consensus obtained for each round in this study.

Table 1 presents the assessed statements and the respective percentages of agreement or disagreement. The results are presented in 7 different sections: target population, self-monitoring techniques, patients' education, self-monitoring frequency, regimen/type of treatment, self-monitoring impact and patients' quality of life.

Self-monitoring of glucose levels was unanimously considered relevant for patients with T1D, and insulin treated T2D. For patients with non-insulin treated T2D and gestational DM, 84.6% (11/13) and 92.3% (12/13) of the specialists, respectively, agreed on the relevance of utilizing self-monitoring of blood glucose. Temporary SMBG was considered to be worthwhile in terms of cost-benefit in individuals with non-insulin treated T2D: a) who presented HbA1c values above the target set for themselves; b) who have an education level that allows them to take advantage of SMBG, and c) who are receptive to the need to improve their metabolic control and motivated to make the necessary changes. SMBG was considered especially relevant in cases of recent diagnosis, initiation or change of treatment, presence of comorbidities, poor metabolic control, and inability to recognize hypoglycemic situations.

A high treatment compliance and a good level of disease education by the patients were considered important factors for the success of SMGB. Additionally, it was consensually agreed that the patients' confidence in the ability to recognize the signs of hypo- or hyperglycemia could hinder adherence to SMBG, and that patients who experience more hypoglycemic episodes are more motivated to adhere to SMBG. Consensus was reached regarding the role of SMBG in determining the best course of treatment in patients with high glycemic variability, in preventing overtreatment of elderly patients (less stringent HbA1c levels), and in preventing hypoglycemia and, consequently, reducing fall risk in elderly patients. Nevertheless, the panel unanimously agreed that the correct adherence to SMBG is more difficult in elderly patients due to the possible coexistence of comorbidities and/or physical and cognitive difficulties. Regarding the pediatric

population, all experts agreed that glucose monitoring using a continuous system would be a good option, although it was consensually agreed that therapeutic adherence might be a limitation for the use of these continuous systems.

No consensus was reached regarding the usefulness of SMBG for the diagnosis of gestational diabetes. Due to the tighter control of the blood glucose levels obtained when using continuous glucose monitoring systems, it was agreed that its use may contribute to decrease the likelihood of fetal macrosomia in women with DM.

Regarding hemodialysis patients, no consensus was obtained concerning the less accurate reading of glucose levels by flash glucose monitoring systems.

Consensus was reached regarding how the accuracy of capillary glucose quantification depends on analytical and patient-associated factors, how an easy-to-use SMBG system can contribute to a more accurate quantification, how the chosen glucometers must follow international quality standards, and how the use of smartphone apps coupled with glucometers may be useful for SMBG. Moreover, it was agreed that the use of continuous glucose monitoring systems allow for a better understanding of blood glucose patterns, as it is the only way to account for all hypoglycemic events that actually occur and is relevant for the detection of nocturnal hypoglycemia. Accordingly, it was considered that the determination of the association between the average level of blood glucose and glycated hemoglobin will be more precise if the average level of glycemia is determined using a continuous glucose monitoring system. Nevertheless, it was consensually agreed that capillary blood glucose measurements should be taken when the blood glucose levels are below the recommended limit, during periods of rapid variation, and at extreme blood glucose levels, due to the lower sensitivity of continuous monitoring systems in these situations, that measure glucose levels in interstitial fluid and not in the blood. Moreover, it was considered that calibration and reference measurements of continuous monitoring systems, when applicable, should be performed by quantification of blood glucose.

It was considered that the development of novel continuous glucose monitoring systems with, for example, redundant electrochemical sensors or that combine different technologies, could increase the precision of self-monitoring using these systems. Likewise, it was considered that the development of continuous glucose monitoring systems that do not require patient calibration and that can be worn for a longer period of time without the need for replacement could facilitate SMBG in specific populations such as the elderly and children. Similarly, it was considered that patient adherence to continuous glucose monitoring can increase by combination with insulin pump technology.

Additionally, it was considered that the constant development of tools for transmitting and storing information is needed, so that continuous glucose monitoring can provide increasingly more information that allows for treatment adjustment/choice. It was also considered that the time spent in the target glucose range should consider the modality used to measure glucose as well as the methodology used for its inference.

No consensus was reached on whether there is a concern on recommending continuous glucose monitoring to patients who have frequent hypoglycemic episodes due to the lower accuracy of these devices in hypoglycemic conditions. Similarly, no consensus was reached on the effect of high visibility of flash glucose monitoring sensors on the patients' choice of this glucose monitoring method.

Table 1. Statements regarding blood glucose self-monitoring submitted for evaluation and the respective percentage of agreement/disagreement reached.

Statements	Agreement (%)	Disagreement (%)
Section 1: Target population		
1. Self-monitoring of the glucose levels is relevant in:		
a) Type 1 diabetes mellitus;	100	0
b) Insulin-treated type 2 diabetes mellitus;	100	0
c) Non-insulin-treated type 2 diabetes mellitus;	84.6	15.4
d) Gestational diabetes mellitus;	92.3	7.7
2. For individuals with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus, temporary blood glucose self-monitoring may be indicated (in terms of cost-benefit):		
a) In a patient with HbA1c values above the target set for themselves and who receives adequate education on how to perform blood glucose self-monitoring and the appropriate actions depending on the results;	100	0
b) In patients who have an education level that allows them to take advantage of blood glucose self-monitoring;	100	0
c) In patients who are receptive to the need to improve their metabolic control and motivated to make the necessary changes;	92.3	7.7
d) In patients with poor metabolic control.	100	0
3. Blood glucose self-monitoring is especially relevant in cases of:		
a) Recent diagnosis;	92.3	7.7
b) Start or change of treatment;	92.3	7.7
c) Presence of comorbidities;	84.6	15.4
d) Poor metabolic control;	100	0
e) Inability to recognize hypoglycemic situations.	100	0
4. Blood glucose self-monitoring is useful for the diagnosis of gestational diabetes mellitus since it allows detailed analysis of blood glucose levels.	53.8	46.2
5. Blood glucose self-monitoring plays a relevant role in determining the best course of treatment in patients who have high glycaemic variability.	92.3	7.7
6. Blood glucose self-monitoring may play a role in preventing overtreatment of elderly individuals, for whom international guidelines suggest less stringent HbA1c levels.	92.3	7.7
7. Blood glucose self-monitoring in the elderly population may contribute to the prevention of hypoglycemia, reducing fall risk.	92.3	7.7
8. Although there is a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus in elderly individuals, correct adherence to self-monitoring is more difficult in this population due to comorbidities and/or physical and cognitive difficulties.	100	0
9. Blood glucose self-monitoring through a continuous monitoring system is a good option for glycaemic control in the pediatric population (children and adolescents).	100	0
10. Therapeutic adherence may be a limitation to the use of continuous monitoring systems in children and adolescents (unless they are connected to a continuous insulin infusion pump).	84.6	15.4
11. Blood glucose self-monitoring through flash monitoring systems is less accurate in hemodialysis patients.	61.5	38.5
12. High treatment compliance is an important factor for the success of blood glucose self-monitoring.	92.3	7.7
13. Diabetes mellitus education is an important factor for successful blood glucose self-monitoring.	92.3	7.7
14. Patients' confidence in their ability to recognize the signs of hyper- or hypoglycemia can hinder adherence to self-monitoring.	84.6	15.4
15. Patients who experience more hypoglycemic episodes are more motivated to self-monitor their blood glucose.	92.3	7.7
Section 2: Self-monitoring techniques		
16. The accuracy of capillary glucose quantification depends on analytical and patient-associated factors (e.g., hand washing, finger squeezing, alcohol drying before finger pricking).	100	0
17. A blood glucose self-monitoring system that is easy to use can contribute to a more accurate quantification by minimizing patient-related factors.	100	0
18. The chosen glucometers must follow international quality parameters.	100	0
19. The use of cell phone apps coupled with glucometers may be useful for self-monitoring of blood glucose.	92.3	7.7
20. The use of continuous self-monitoring systems allows for a better understanding of the blood glucose patterns of individuals with diabetes mellitus, providing data necessary for treatment optimization.	100	0
21. Self-monitoring using continuous monitoring systems (including flash systems) is the only way to account for all hypoglycemic events that actually occur.	100	0
22. By allowing a tighter control of blood glucose, continuous self-monitoring of glucose may contribute to a decrease in glucose fluctuations and, consequently, decrease the likelihood of fetal macrosomia in women with diabetes mellitus.	100	0
23. Constant development of tools for transmitting and storing information is needed so that self-monitoring of blood glucose can provide more and more information that allows for treatment adjustment/choice.	92.3	7.7
24. Due to the lower sensitivity of continuous monitoring systems (including flash systems) in hypoglycemic situations, capillary blood glucose measurements should be taken when blood glucose values are below the recommended limit.	92.3	7.7
25. When using continuous monitoring systems (including flash systems), capillary blood glucose measurements should be taken during periods of rapid variation and at extreme blood glucose values (e.g., exercise), due to the lower sensitivity of these systems under these circumstances.	92.3	7.7
26. The fact that continuous monitoring systems are more accurate in hyperglycemic situations than in hypoglycemic situations is a concern when recommending this type of monitoring for patients who have frequent hypoglycemic episodes.	76.9	23.1
27. Calibration and reference measurements of continuous monitoring systems should be performed by quantifying capillary blood glucose.	92.3	7.7
28. The development of new continuous glucose monitoring systems that have, for example, redundant electrochemical sensors, or that combine different technologies, could increase the precision of self-monitoring through the use of these systems.	100	0
29. The development of continuous glucose monitoring sensors that, for example, do not require patient calibration and that can be worn for a longer period without the need to be replaced, could facilitate self-monitoring of blood glucose in more difficult populations such as the elderly and children.	100	0
30. Patient adherence to continuous self-monitoring can increase by using a system which combines continuous monitorization and insulin infusion.	100	0
31. Self-monitoring blood glucose using continuous monitoring systems is relevant for the detection of nocturnal hypoglycemia, especially in patients receiving medication that might induce hypoglycemia (e.g., insulin, sulfonylureas).	100	0
32. The determination of the association between the average level of blood glycaemia and glycated hemoglobin will be more precise if the average level of glycaemia is determined using a continuous monitorization system.	84.6	15.4
33. The high visibility of the sensors in flash monitoring systems may discourage patients from choosing this method.	69.2	30.8
34. The interpretation of the time spent in the target range should consider the modality used to measure glucose and the methodology used for its calculation.	92.3	7.7

Statements	Agreement (%)	Disagreement (%)
Section 3: Patients' education		
35. It is necessary to implement education programs so that patients who will use self-monitoring can make the necessary therapeutic adjustments according to their blood glucose values.	92.3	7.7
36. In order to prevent anxiety symptoms, it should be instilled in patients who self-monitor their blood glucose, that adequate control does not imply that all readings are in the target range.	92.3	7.7
37. During the education of patients who are going to use self-monitoring of blood glucose, blood glucose monitoring at regular intervals (of approximately 15 minutes) should be recommended after a hypoglycemic event and until they regularize.	92.3	7.7
38. Patients who receive training in the use of continuous monitoring systems should be informed of the error associated with predicting changes in capillary blood glucose, to ensure their safety and prevent loss of motivation.	100	0
Section 4: Self-monitoring frequency		
39. The frequency of self-monitoring of blood glucose should be personalized to each patient considering:		
a) Age;	76.9	23.1
b) Disease duration;	84.6	15.4
c) Presence of micro and macrovascular manifestations;	92.3	7.7
d) Learning ability;	100	0
e) Interest and motivation;	84.6	15.4
f) Limitations of the environment in which the patient operates (social and family)	100	0
Section 5: Regimen/type of treatment		
40. Considering the treatment regimen, self-monitoring of blood glucose is most useful in the:		
a) Multiple daily insulin injections;	100	0
b) Continuous subcutaneous insulin infusion;	100	0
c) Usefulness is independent of the regimen.	23.1	76.9
41. Considering the mechanism of action of the drugs used in the treatment of different types of diabetes mellitus, self-monitoring will be relevant under treatment with:		
a) Fast-acting insulin;	100	0
b) Intermediate-acting insulin;	100	0
c) Long-acting insulin;	92.3	7.7
d) Secretagogue drugs;	92.3	7.7
e) Sensitizing drugs to insulin action;	30.8	69.2
f) Drugs that slow glucose absorption;	30.8	69.2
g) Drugs that increase glycosuria;	23.1	76.9
h) Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors;	23.1	76.9
i) Amylin analogs;	38.5	61.5
j) GLP-1 receptor agonists;	30.8	69.2
k) Self-monitoring relevance is independent of the type of treatment.	15.4	84.6
42. Considering the mechanism of action of the drugs used in the treatment of different types of diabetes mellitus, self-monitoring will be useful under treatment with:		
a) Fast-acting insulin;	100	0
b) Intermediate-acting insulin;	100	0
c) Long-acting insulin;	92.3	7.7
d) Secretagogue drugs;	92.3	7.7
e) Sensitizing drugs to insulin action;	23.1	76.9
f) Drugs that slow glucose absorption;	30.8	69.2
g) Drugs that increase glycosuria;	23.1	76.9
h) Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors;	23.1	76.9
i) Amylin analogs;	38.5	61.5
j) GLP-1 receptor agonists;	30.8	69.2
k) Self-monitoring usefulness is independent of the type of treatment.	15.4	84.6
Section 6: Self-monitoring impact		
43. The self-monitoring of blood glucose may decrease the number of times the patients resort to health care and ease the burden of health-care professionals.	84.6	15.4
44. The investment necessary to obtain continuous glucose monitoring devices can be compensated by the decrease of the impact of diabetes mellitus in the healthcare system/health resources.	84.6	15.4
45. It will be necessary an actualization of the clinical practice so that the glycemic levels detected by continuous glucose monitoring can be included in therapeutical decisions.	92.3	7.7
Section 7: Patients' quality of life		
46. The questionnaires "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Status" and "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – CHANGE" are relevant to evaluate the satisfaction of patients using self-monitoring of blood glucose.	100	0
47. The continuous monitorization system alarm, associated with the presence of glycemic levels outside the recommended intervals, causes anxiety in patients.	61.5	38.5
48. The continuous monitorization system alarm, associated with the presence of glycemic levels outside the recommended intervals, is a decisive factor in the improvement of the patients' metabolic control.	84.6	15.4

GLP-1: glucagon-like peptide 1; HbA1c: glycated hemoglobin.

It was considered that the implementation of structured, continuous educational programs was necessary. Moreover, it was consensually agreed that during the education process, it should be

mentioned that adequate control did not necessarily mean that all readings need to be within the target range, and that SMBG should be conducted at regular intervals after a hypoglycemic event and

until regularization of the levels. For patients who use continuous glucose monitoring systems, it was unanimously agreed that they should be informed of the error associated with the changes in capillary blood glucose predicted by these systems.

No consensus was reached on whether age had an influence in the determination of the frequency of self-monitoring, whereas the patients' learning ability and the limitations of the patients' environment were considered to have influence by 100% of specialists. Additionally, it was consensually agreed that disease duration, presence of micro- and macrovascular manifestations, and the patients' interest and motivation, are factors that influence the determination of self-monitoring frequency.

It was unanimously agreed that SMBG would be useful for patients receiving multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. Regarding the type of treatment and considering the mechanism of action of the different drugs, it was consensually agreed that SMBG would be relevant and useful when taking fast, intermediate, or long-acting insulin and secretagogue drugs. No consensus was reached regarding the relevance and usefulness of SMBG in patients under treatment with sensitizing drugs to insulin action, drugs that slow glucose absorption or that increase glycosuria, dipeptyl peptidase 4 inhibitors, or GLP-1 receptor agonists. Accordingly, the panel consensually disagreed with the statements that considered SMBG relevant or useful, regardless of the type of treatment. Therefore, SMBG might be more relevant/useful for certain types of treatment.

Consensus was reached on the impact of SMBG in the healthcare system. It was considered that SMBG might decrease the number of times that patients resort to healthcare and ease the burden of the healthcare professionals. Moreover, the panel agreed that the investment on continuous glucose monitoring devices can be compensated by the decrease of healthcare resource utilization, and that an update of the clinical practice to include the glucose levels detected by continuous glucose monitoring in therapeutic decisions will be necessary.

It was unanimously agreed that it would be relevant to apply the "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires – Status and Change" to evaluate the satisfaction of patients performing SMBG. Accordingly, it was consensually considered that the continuous monitoring system alarm, combined with the presence of glycemic levels outside the recommended intervals, is a decisive factor for the improvement of the metabolic control of patients. Nevertheless, a consensus was not reached on whether these factors caused anxiety.

Discussion

Multiple advantages of SMBG have been identified, with SMBG being associated with the decrease of HbA1c.¹⁵ SMBG has been considered beneficial as it enables therapeutic adjustments due to the detection of altered blood glucose levels, allows the confirmation of episodes of acute hyper- or hypoglycemia, and gives more self-care responsibilities to patients, which might motivate patients to be more conscious regarding the management of their disease and to engage in healthier behaviors.¹⁵

In this work, SMBG was considered relevant for all types of DM. This might be associated with conflicting reports. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, considered that routine SMBG for individuals with non-insulin treated T2D was of limited additional clinical benefit while being associated with added burden and costs,⁴ whereas other reports describe the benefits of

SMBG in this population.^{6,15} Nevertheless, consensus was reached because, as evaluated in question 2 (Table 1), which reached consensus for all options, there are situations where SMBG might be relevant for non-insulin treated T2D patients (increased HbA1c levels, poor metabolic control, motivated to make changes, and appropriate education regarding the disease and SMBG). Accordingly, it was considered that the relevance and usefulness of SMBG is dependent on the type of treatment. The only treatments for which the need for SMBG reached consensus were treatments with insulin and secretagogue drugs, which have the potential to induce episodes of hypoglycemia.¹⁶ No consensus was reached regarding the use of this technique to perform diagnosis of gestational DM. This might be related with the fact that whereas some specialists recognize that this could be useful in the future, it is not how diagnosis is currently performed.¹⁷ Additionally, the use of glucometers for diagnosis of gestational DM is associated with poor analytic and clinical accuracy and can lead to an underdiagnosis of women with gestational DM.¹⁸ There is no international consensus regarding gestational DM screening and diagnosis, and the blood glucose levels that justify the introduction of diet or insulin therapy are still under debate.¹⁷ Nevertheless, the panel consensually agreed on the relevance of SMBG in gestational DM to promote adequate screening and prevent complications.

The education of patients on the disease and its management was considered relevant with all questions achieving close to 100% of consensus (3 questions reached 92.3% and one reached 100%). Hence, SMBG frequency also takes into account the learning ability of the patients. Furthermore, the frequency will have to be determined for each patient considering also the patients' interest and motivation, disease duration, presence of micro- and macrovascular complications, and the patients' environment. Age was not considered a relevant factor for the determination of SMBG frequency.

Continuous glucose monitoring systems were considered the only measurement tool that could detect all hypoglycemic episodes. No consensus was reached for the diminished accuracy of glucose measurements using continuous glucose monitoring systems in hemodialysis patients. Accordingly, contrasting reports exist in the literature. Whereas some studies report a lower

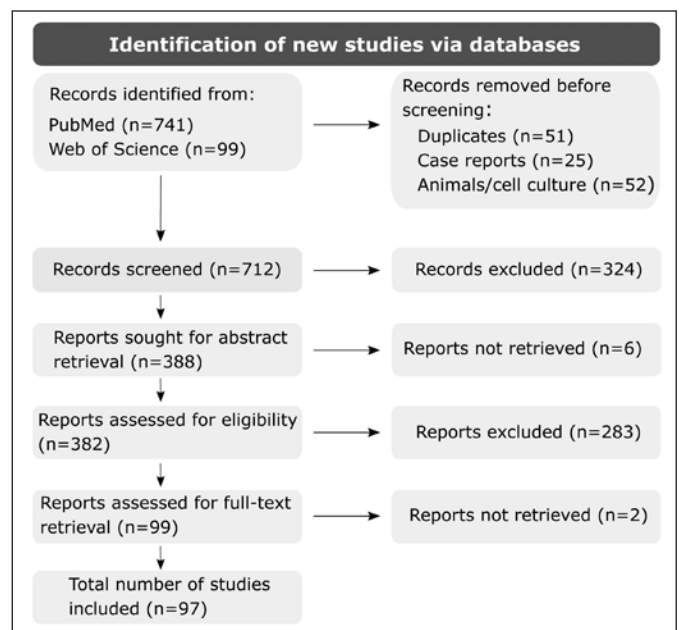


Figure A.1. PRISMA Flow Diagram.

sensitivity in the measurement of glucose levels in hemodialysis patients using these systems,^{19,20} a systematic review considered continuous glucose monitoring an useful tool for this population.²¹ This review considered 12 studies and concluded that, while the mean amplitude of glucose levels variation was higher on hemodialysis days, the use of continuous glucose monitoring systems could reduce hypoglycemic episodes. This is particularly important since patients undergoing hemodialysis are more susceptible to hypoglycemia.²¹

No consensus was reached for the existence of a concern when recommending continuous glucose monitoring to patients who experience frequent hypoglycemic episodes, even though there are some reports of lower accuracy in readings during these episodes.^{16,22} This might be explained by the observation that more reliable sensors are constantly being developed.²³ Moreover, since measurements during these episodes are not accurate, constant monitoring can predict a significant drop in glucose levels before extremely low values are reached. Accordingly, the alarm of continuous glucose monitoring systems that indicate the presence of glycemic levels out of the recommended intervals was considered to be decisive for the improvement of metabolic control of patients, but was not consensually regarded as it could induce anxiety in patients.

No consensus was obtained on whether the high visibility of sensors would prevent patients from choosing continuous glucose monitoring. This lack of consensus probably stems from the difference of opinion on the stigma associated with DM. Although the stigma exists and has been reported,²⁴ efforts for educating the population might have shifted the negative perception of both patients and general population.

Even though the majority of recent papers focus on continuous glucose monitoring, the consensus obtained for the statements regarding capillary glucose measurements highlight the importance of this tool and reinforce that this method still has a place in clinical practice. Namely, capillary glucose values are still recommended for acute treatment decisions due to the delay in the measurement of interstitial glucose.²⁵ Moreover, the cost associated with continuous glucose monitoring systems might not be cost-effective for patients with more easily manageable conditions.

Overall, and although there is insufficient data, it was the consensual opinion of the panel that SMBG might decrease healthcare resource utilization and, consequently, decrease the burden associated with DM on the healthcare system.

Strengths and Limitations

The panel included physicians specialized in Endocrinology, Internal Medicine and General Practice/Family Medicine, and thus includes opinions from the different specialties that usually treat patients with DM. Moreover, the panel included specialists with different levels of experience and from different hospitals throughout mainland Portugal, which allows a consensus representative of the Portuguese reality.

Nevertheless, this study also presents some limitations. First, the terms used for systematic literature review may not capture all articles about continuous glucose monitoring. Since continuous glucose monitoring systems measure glucose levels in the interstitial fluid, some of those articles do not include the term “capillary”. However, the terms used allowed a broad review of the SMBG theme, and several articles about continuous glucose monitoring were included, allowing the formulation of various statements on this subject.

The latest self-monitoring devices that measure both blood

glucose and ketone levels can be particularly relevant for some DM patients for the management of hyperglycemia and to prevent ketoacidosis.²⁶ However, self-monitoring of blood ketones is not a topic of debate in this study since further studies are necessary to determine optimal home testing and cutoff values.²⁶ Additionally, this consensus was focused on the SMBG by DM patients in their daily lives activities and in-hospital use was not approached.

Since a 10-year limit was applied to the systematic literature review, more information was included regarding the latest monitoring systems than regarding other monitoring systems. Furthermore, periodic updates will need to be performed to account for technical and pharmacological developments.

Conclusion

In conclusion, this work reinforces the importance of SMBG and shows that, although the future of SMBG includes the new continuous systems of monitoring, capillary glucose measurements are still essential. In summary:

- SMBG was considered relevant for situations of recent diagnosis, initiation/change of treatment, presence of comorbidities, poor metabolic control, and inability to recognize hypoglycemic situations.
- Education programs are very important for patients to correctly monitor their glycemia and consequently adequately adjust their treatment/behaviors.
- SMBG frequency should be defined for each patient considering disease duration, presence of micro- and macrovascular manifestations, learning ability, interest and motivation, and the patients' environment.
- SMBG usefulness and relevance is dependent on the treatment regimen and type of diabetes, being especially important when the patients are treated with insulin or secretagogue drugs.
- Continuous glucose monitoring is the only method that enables the detection of all hypoglycemic events that occur in the 24 hours period, allowing for a better understanding of the blood glucose patterns of patients and, thus, providing relevant information for treatment optimization.
- Capillary blood glucose measurements should be performed when the blood glucose values are below the recommended limit, at extreme values, and in periods of rapid variation.
- SMBG can decrease the burden of DM on healthcare systems.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

JJC, EP and JFP: Conception of the work, review of the statements, members of Delphi panel and critical review.

CI, MM, MM, EN, ASN, AN, JSN, MR, JAS and PAS: Review of the statements, members of the Delphi panel, critical review.

All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

JJC, EP e JFP: Conceção do trabalho, revisão das afirmações, membros do painel Delphi e revisão crítica.

CI, MM, MM, EN, ASN, AN, JSN, MR, JAS e PAS: Revisão das afirmações, membros do painel Delphi, revisão crítica.

Todos os autores analisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

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

References / Referências

- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402:203-34. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6
- Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes*. 2020;15:19-27.
- de Sousa-Uva M, Antunes L, Nunes B, et al. Trends in diabetes incidence from 1992 to 2015 and projections for 2024: A Portuguese General Practitioner's Network study. *Prim Care Diabetes*. 2016;10:329-33. doi:10.1016/j.pcd.2016.05.003
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45:2753-86. doi:10.2337/dci22-0034
- Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28 Suppl 2:S14-22. doi:10.1038/sj.ijo.0802745
- Ajjan RA, Abougila K, Bellary S, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13:211-9. doi:10.1177/1479164115624680
- Mamo Y, Bekele F, Nigussie T, Zewudie A. Determinants of poor glycaemic control among adult patients with type 2 diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19:91. doi:10.1186/s12902-019-0421-0
- Renard E. Monitoring glycaemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *Am J Med*. 2005;118:12s-19s. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.052
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022;40:10-38. doi:10.2337/cd22-as01
- Carlos Pina e Brito, Rui Duarte. Recomendações para a auto-monitorização da glicemia na diabetes tipo 2 não insulino-tratada. *Rev Port Diabetes*. 2008;4:168-77.
- Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69:83-93. doi:10.1080/09674845.2012.12002443
- Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12:181-7. doi:10.1016/j.dsx.2017.09.005
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311:376-80. doi:10.1136/bmj.311.7001.376
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18:e1003583. doi:10.1371/journal.pmed.1003583
- Klonoff DC. Benefits and limitations of self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1:130-2. doi:10.1177/193229680700100121
- Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *J Diabetes*. Dec 2017;9:1052-3. doi:10.1111/1753-0407.12590
- Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. Gestational Diabetes Mellitus: Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria? *Acta Med Port*. 2018;31:416-24. doi:10.20344/amp.10135
- Adam S, Rheeder P. Evaluating the utility of a point-of-care glucometer for the diagnosis of gestational diabetes. *nt J Gynaecol Obstet*. 2018;141:91-6. doi:10.1002/ijgo.12399
- Genua I, Sánchez-Hernandez J, Martínez MJ, Pujol I, Places J, González C, et al. Accuracy of flash glucose monitoring in patients with diabetes mellitus on hemodialysis and its relationship with hydration status. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15:1308-12. doi:10.1177/1932296820975057
- Toyoda M, Murata T, Saito N, Kimura M, Takahashi H, Ishida N, et al. Assessment of the accuracy of an intermittent-scanning continuous glucose monitoring device in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis (AIDT2H) study. *Ther Apher Dial*. 2021;25:586-94. doi:10.1111/1744-9987.13618
- Gallieni M, De Salvo C, Lunati ME, Rossi A, D'Addio F, Pastore I, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *Acta Diabetol*. 2021;58:975-81. doi:10.1007/s00592-021-01699-6
- Andelin M, Kropff J, Matuleviciene V, Joseph JI, Attvall S, Theodorsson E, et al. Assessing the accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) calibrated with capillary values using capillary or venous glucose levels as a reference. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10:876-84. doi:10.1177/1932296815626724
- Guillot FH, Jacobs PG, Wilson LM, Oussef JE, Gabo VB, Branigan DL, et al. Accuracy of the dexcom G6 glucose sensor during aerobic, resistance, and interval exercise in adults with type 1 diabetes. *Biosensors*. 2020;10. doi:10.3390/bios10100138
- Brunton SA. Blame and shame: the stigma of diabetes. *Clin Diabetes*. 2022;40:9. doi:10.2337/cd21-0127
- Gonzalez C, Maury E, Barcos I, Gin H, Rigalleau V. Can continuous glucose monitoring systems predict glycemia? *Diabetes Technol Ther*. Nov 2012;14(11):1030-2. doi:10.1089/dia.2012.0130
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023;46:e151-99. doi:10.2337/dci23-0036

Appendix A. References used for the development of the questionnaire.

1. Aberer F, Lichtenegger KM, Smajic E, Donsa K, Malle O, Samonigg J, et al. GlucoTab-guided insulin therapy using insulin glargine U300 enables glycaemic control with low risk of hypoglycaemia in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:584-91.
2. Ajan RA, Abougila K, Bellary S, Collier A, Franke B, Jude EB, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13:211-9.
3. Allard C, Sahyouni E, Menard J, Houde G, Pesant MH, Perron P, et al. Gestational diabetes mellitus identification based on self-monitoring of blood glucose. *Can J Diabetes.* 2015;39:162-8.
4. Alves das Chagas I, Camilo J, dos Santos MA, Rodrigues FF, Arrelias CC, Teixeira CR, et al. Conhecimento de pacientes com diabetes sobre tratamento após cinco anos do término de um programa educativo. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47:1141-6.
5. Alwan D, Chippis E, Yen PY, Dungan K. Evaluation of the timing and coordination of prandial insulin administration in the hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:18-32.
6. Andelin M, Kropff J, Matuleviciene V, Joseph JI, Attvall S, Theodorsson E, et al. Assessing the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Calibrated With Capillary Values Using Capillary or Venous Glucose Levels as a Reference. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10:876-84.
7. Andreassen LM, Sandberg S, Kristensen GB, Sølvik U, Kjøme RL. Nursing home patients with diabetes: prevalence, drug treatment and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:102-9.
8. Avari P, Uduku C, George D, Herrero P, Reddy M, Oliver N. Differences for Percentage Times in Glycemic Range Between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22:222-7.
9. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:787-94.
10. Berra C, De Fazio F, Azzolini E, Albini M, Zangrandi F, Mirani M, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol.* 2019;56:931-8.
11. Bezerra CB, Pinho C, Saintrin MV, Sodr a A, Silva C, Doucet J. Characteristics of the clinical treatment of Brazilian and French older adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;181:109088.
12. Bhavadharini B, Mahalakshmi MM, Maheswari K, Kalaiyarasi G, Anjana RM, Deepa M, et al. Use of capillary blood glucose for screening for gestational diabetes mellitus in resource-constrained settings. *Acta Diabetol.* 2016;53:91-7.
13. Bloomgarden Z. Beyond HbA1c. *J Diabetes.* 2017;9:1052-3.
14. Bumrerraj S, Kaczorowski J, Kessomboon P, Thinkhamrop B, Rattarasarn C. Diagnostic performance of 2 h postprandial capillary and venous glucose as a screening test for abnormal glucose tolerance. *Prim Care Diabetes.* 2012;6:207-11.
15. Caswell M, Frank J, Viggiani MT, Pardo S, Dunne N, Warchal-Windham ME, et al. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:152-8.
16. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1503-7.
17. Choudhary P, Davies C, Emery CJ, Heller SR. Do high fasting glucose levels suggest nocturnal hypoglycaemia? The Somogyi effect-more fiction than fact? *Diabet Med.* 2013;30:914-7.
18. Choukem SP, Effie DT, Djiogoue S, Kaze FF, Mboue-Djieka Y, Boudjeko T, et al. Effects of hydroquinone-containing creams on capillary glycaemia before and after serial hand washings in Africans. *PLoS One.* 2018;13:e0202271.
19. Choukem SP, Sih C, Nebongo D, Tientcheu P, Kengne AP. Accuracy and precision of four main glucometers used in a Sub-Saharan African Country: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2019;32:118.
20. Da Porto A, Coracina A, Fiore V, Masi S, Fontana L, Marnini P, et al. Quality of care to institutionalized patients with diabetes in Italy: a national survey. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:753-9.
21. Daly N, Carroll C, Flynn I, Harley R, Maguire PJ, Turner MJ. Evaluation of point-of-care maternal glucose measurements for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *BJOG.* 2017;124:1746-52.
22. de Oliveira FM, Calliari LE, Feder CK, de Almeida MF, Pereira MV, de Almeida Fagundes Alves MT, et al. Efficacy of a glucose meter connected to a mobile app on glycaemic control and adherence to self-care tasks in patients with T1DM and LADA: a parallel-group, open-label, clinical treatment trial. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65:185-97.
23. Dissanayake A, Vandal AC, Boyle V, Park D, Milne B, Grech R, et al. Does intensive glycaemic control promote healing in diabetic foot ulcers? - a feasibility study. *BMJ Open.* 2020;10:e029009.
24. Dissanayake HA, Keerthisena GS, Gamage KK, Liyanage JH, Ihalagama I, Wijetunga W, et al. Hypoglycaemia in diabetes: do we think enough of the cause? An observational study on prevalence and causes of hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes in an out-patient setting in Sri Lanka. *BMC Endocr Disord.* 2018;18:35.
25. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child.* 2017;102:543-9.
26. Ehrlich SF, Hedderson MM, Brown SD, Sternfeld B, Chasan-Taber L, Feng J, et al. Moderate intensity sports and exercise is associated with glycaemic control in women with gestational diabetes. *Diabetes Metab.* 2017;43:416-23.
27. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2347-59.
28. Fokkert M, van Dijk PR, Edens MA, Diez Hernández A, Slingerland R, Gans R, et al. Performance of the Eversense versus the Free Style Libre Flash glucose monitor during exercise and normal daily activities in subjects with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8.
29. Freckmann G, Pleus S, Link M, Zschornack E, Kl otzer HM, Haug C. Performance evaluation of three continuous glucose monitoring systems: comparison of six sensors per subject in parallel. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7:842-53.
30. Fujimoto CY, da Costa RA, Zaccara TA, Paganotti CF, Francisco RP. Correla o das dosagens de frutossamina e de hemoglobina glicosilada com o perfil glicémico em gestantes com diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38:20-6.
31. Genua I, Sánchez-Hernandez J, Martínez MJ, Pujol I, Places J, González C, et al. Accuracy of Flash Glucose Monitoring in Patients with Diabetes Mellitus on Hemodialysis and Its Relationship with Hydration Status. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15:1308-12.
32. Gillett M, Brennan A, Watson P, Khunti K, Davies M, Mostafa S, et al. The cost-effectiveness of testing strategies for type 2 diabetes: a modelling study. *Health Technol Assess.* 2015;19:1-80.
33. Gioe O, Chalew SA. How well do self-monitored capillary glucose measurements predict the mean blood glucose from 24-hour continuous monitoring in endocrine practice? *Endocr Pract.* 2014;20:650-6.
34. Goh KLS, Lee CS, Koh CHG, Ling NL, Ang SB, Oh C, et al. Evaluating the effectiveness and utility of a novel culturally-adapted telemonitoring system in improving the glycaemic control of Asians with type-2 diabetes mellitus: a mixed method study protocol. *Trials.* 2021;22:305.
35. Gómez AM, Chica LG, Burbano   F, V squez EM, Escobar JA, Arias PM, et al. Survey on hypoglycemia among insulin-treated patients with diabetes: The Colombian International Operations Hypoglycemia Assessment Tool population. *Biomedica.* 2019;39:576-86.
36. Gómez AM, Marín Sánchez A, Muñoz OM, Colón Pe a CA. Numerical and clinical precision of continuous glucose monitoring in Colombian patients treated with insulin infusion pump with automated suspension in hypoglycemia. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:485-92.
37. Gómez AM, Umpierrez GE, Muñoz OM, Herrera F, Rubio C, Aschner P, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Capillary Point-of-Care Testing for Inpatient Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients Hospitalized in the General Ward and Treated With a Basal Bolus Insulin Regimen. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10:325-9.
38. Gómez-Peralta F, Menéndez E, Conde S, Conget I, Novials A. Clinical characteristics and management of type 1 diabetes in Spain. The SED1 study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68:642-53.
39. Gonzalez C, Maury E, Barcos I, Gin H, Rigalleu V. Can continuous glucose monitoring systems predict glycaemia? *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:1030-2.
40. Guillot FH, Jacobs PG, Wilson LM, Youssef JE, Gabo VB, Branigan DL, et al. Accuracy of the Dexcom G6 Glucose Sensor during Aerobic, Resistance, and Interval Exercise in Adults with Type 1 Diabetes. *Biosensors.* 2020;10.
41. Gupta R, Khoury J, Altaye M, Dolan L, Szczesniak RD. Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes in Pregnancy: A Semiparametric Statistical Approach to Identify Sensitive Time Points during Gestation. *J Diabetes Res.* 2017;2017:2852913.
42. Haidar A, Legault L, Matteau-Pelletier L, Messier V, Dallaire M, Ladouceur M, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:595-604.
43. Hansen EA, Klee P, Dirlwanger M, Bouthors T, Elowe-Gruau E, Stoppa-Vaucher S, et al. Accuracy, satisfaction and usability of a flash glucose monitoring system among children and adolescents with type 1 diabetes attending a summer camp. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:1276-84.
44. Hendrieckx C, Hagger V, Jenkins A, Skinner TC, Pouwer F, Speight J. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications.* 2017;31:577-82.
45. Hewapathirana NM, O'Sullivan E, Murphy HR. Role of continuous glucose monitoring in the management of diabetic pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2013;13:34-42.
46. Jackson SL, Safo SE, Staimez LR, Olson DE, Narayan KM, Long Q, et al. Glucose challenge test screening for prediabetes and early diabetes. *Diabet Med.* 2017;34:716-24.
47. Jermendy G, Kecskes A, Nagy A. Nocturnal Hypoglycaemia in Patients with Diabetes Mellitus: Database Analysis of a Cohort Using Telemedicine Support for Self-Monitoring of Blood Glucose over a 10-Year-Long Period. *Medicina.* 2021;57.
48. Ji L, Guo X, Guo L, Ren Q, Yu N, Zhang J. A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11:290-5.
49. Jones GC, Timmons JG, Cunningham SG, Cleland SJ, Sainsbury CA. Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With Diabetes: Does Association With Adverse Outcomes Remain When Number of Glucose Tests Performed Is Accounted For? *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11:720-3.
50. Kim JK, Park JT, Oh HJ, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, et al. Estimating average glucose levels from glycated albumin in patients with end-stage renal disease. *Yonsei Med J.* 2012;53:578-86.
51. Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β -cell function. *Diabetes Care.* 2014;37:1116-23.
52. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Supp re C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21:364-9.
53. Liu L, Liu J, Xu L, Ke W, Wan X, Li H, et al. Lower mean blood glucose during short-term intensive insulin therapy is associated with long-term glycaemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: Evidence-based recommendations for standardization. *J Diabetes Investig.* 2018;9:908-16.
54. Liu Y, Guo H, Wang Q, Lian D, Yang M, Huang K, et al. Use of capillary glucose combined with other non-laboratory examinations to screen for diabetes and prediabetes. *Diabet Med.* 2019;36:1671-8.
55. Machado S, Marques R, Nascimento E, Matos A, Henriques C. Relationship between HbA1c and capillary blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes. *Rom J Intern Med.* 2019;57:125-32.
56. Machry RV, Pedrosa HU, Vasconcellos LS, Nunes RR, Evaldt CA, Yunes Filho EB, et al. Multifactorial intervention for diabetes control among older users of insulin. *Rev Saude Publica.* 2018;52:60.

Appendix A. References used for the development of the questionnaire. (Continuation)

57. Macleod K, Katz LB, Cameron H. Capillary and Venous Blood Glucose Accuracy in Blood Glucose Meters Versus Reference Standards: The Impact of Study Design on Accuracy Evaluations. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:546-52.
58. Marais C, Hall DR, van Wyk L, Conradie M. Randomized cross-over trial comparing the diagnosis of gestational diabetes by oral glucose tolerance test and a designed breakfast glucose profile. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141:85-90.
59. Matos ALS, Moreira JP, Luiz RR, Silva EP, Rodacki M, Gómez JF, et al. Comparison of glucose measurement on dried blood spots versus plasma samples in pregnant women with and without anemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:454-61.
60. Matuleviciene V, Joseph JJ, Andelin M, Hirsch IB, Attvall S, Pivodic A, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the Dexcom G4 sensor (Dexcom G4 system) and Enlite sensor (guardian REAL-time system) tested simultaneously in ambulatory patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16:759-67.
61. McGrath RT, Donnelly VC, Glastras SJ, Preda VA, Sheriff N, Ward P, et al. Evaluation of Blood Glucose Meter Efficacy in an Antenatal Diabetes Clinic. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:68-74.
62. McKechnie J, Maitland R, Sainsbury CA, Jones GC. Admission Glucose Number (AGN): A Point of Admission Score Associated With Inpatient Glucose Variability, Hypoglycemia, and Mortality. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:213-20.
63. Mitra A, Ray S, Jayan S. Effect of basal insulin therapy with glargine U300 versus basal-bolus insulin therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. Real-world study from India. *Clinical Diabetology*. 2021;10:180-7.
64. Moreno-Fernandez J, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Rozas P, Delgado M, Aguirre M, et al. Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:556-63.
65. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2505-12.
66. Moura BP, Amorim PR, Silva BP, Franceschini SC, Reis JS, Marins JC. Effect of a short-term exercise program on glycemic control measured by fructosamine test in type 2 diabetes patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6.
67. Norgaard K, Shin J, Welsh JB, Gjessing H. Performance and acceptability of a combined device for insulin infusion and glucose sensing in the home setting. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:215-20.
68. O'Neal DN, Adhya S, Jenkins A, Ward G, Welsh JB, Voskanyan G. Feasibility of adjacent insulin infusion and continuous glucose monitoring via the Medtronic Combo-Set. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:381-8.
69. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19:164-72.
70. Olry de Labry Lima A, Moya Garrido MN, Espín Balbino J. Systematic review of economic evaluation studies and budget impact on ambulatory monitoring of capillary glucose in type 2 diabetics. *Prim Care Diabetes*. 2014;8:13-21.
71. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61:539-50.
72. Paim da Cruz Carvalho L, Dos Santos Oliveira L, Bouffeur Farinha J, Socorro Nunes de Souza S, Luiz de Brito Gomes J. Sex-related glycemic changes after intensity- and duration- matched aerobic and strength exercise sessions in type 1 diabetes: A randomized cross-sectional study. *J Bodyw Mov Ther*. 2021;28:418-24.
73. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018;35:1118-29.
74. Pazos-Couselo M, García-López JM, González-Rodríguez M, Gude F, Mayán-Santos JM, Rodríguez-Segade S, et al. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. Observational prospective study. *Can J Diabetes*. 2015;39:428-33.
75. Prechowiak K, Dzygalo K, Szybowska A. The additional dose of insulin for high-protein mixed meal provides better glycemic control in children with type 1 diabetes on insulin pumps: randomized cross-over study. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:861-8.
76. Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, Topi S, Converti I, Gnoni A, et al. Gingival Crevicular Blood as a Potential Screening Tool: A Cross Sectional Comparative Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.
77. Rayman G, Kröger J, Bolinder J. Could FreeStyle Libre™ sensor glucose data support decisions for safe driving? *Diabet Med*. 2018;35:491-4.
78. Retornaz F, Grino M, Mari L, Oliver C. Assessment of Glycemic Control in Nursing Home Residents with Diabetes. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:457-63.
79. Rodríguez-Quintanilla KA, Lavallo-González FJ, Mancillas-Adame LG, Zapata-Garrido AJ, Villarreal-Pérez JZ, Tamez-Pérez HE. Continuous glucose monitoring in acute coronary syndrome. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83:237-43.
80. Saleh L, Schrier NL, Bruins MJ, Steegers EAP, van den Meiracker AH, Visser W. Effect of oral protein hydrolysate on glucose control in patients with gestational diabetes. *Clin Nutr*. 2018;37:878-83.
81. Sampaio CR, Franco DR, Goldberg DJ, Baptista J, Eliaschewitz FG. Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:117-24.
82. Sayed A, Alyafei F, De Sanctis V, Soliman A, Elgamel M. Translating the HbA1c assay into estimated average glucose values in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed*. 2018;89:22-6.
83. Sayed M, Adnan F, Majeed M. Is HbA1c A True Marker Of Glycaemic Control In Diabetic Patients On Haemodialysis? *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31:46-50.
84. Schaupp L, Donsa K, Neubauer KM, Mader JK, Aberer F, Höll B, et al. Taking a Closer Look--Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Under Basal-Bolus Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:611-8.
85. Schechter A, Eyal O, Zuckerman-Levin N, Amihai-Ben-Yaacov V, Weintrob N, Shehadeh N. A prototype of a new noninvasive device to detect nocturnal hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes--a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:683-9.
86. Sharifi A, Varsavsky A, Ulloa J, Horsburgh JC, McAuley SA, Krishnamurthy B, et al. Redundancy in Glucose Sensing: Enhanced Accuracy and Reliability of an Electrochemical Redundant Sensor for Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10:669-78.
87. Shidam UG, Roy G, Sahu SK, Kumar SV, Ananthanarayanan PH. Screening for diabetes among presumptive tuberculosis patients at a tertiary care centre in Pondicherry, India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:1163-8.
88. Sivasubramaniam S, Amiel SA, Choudhary P. Proportion of daily capillary blood glucose readings required in the target range for target glycaemic control: shift of focus from target range to proportion in range. *Diabet Med*. 2017;34:1456-60.
89. Sola-Gazagnes A, Faucher P, Jacqueminet S, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Mosnier-Pudar H, et al. Disagreement between capillary blood glucose and flash glucose monitoring sensor can lead to inadequate treatment adjustments during pregnancy. *Diabetes Metab*. 2020;46:158-63.
90. Sweet DS, Ang LC, Heng WM, Lee DX, Xin X, Kumaran S, et al. Inpatient glucose management programme in the Asian healthcare setting. *Int J Clin Pract*. 2017;71.
91. Thabit H, Leelarathna L, Wilinska ME, Elleri D, Allen JM, Lubina-Solomon A, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring During Three Closed-Loop Home Studies Under Free-Living Conditions. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:801-7.
92. Toyoda M, Murata T, Saito N, Kimura M, Takahashi H, Ishida N, et al. Assessment of the accuracy of an intermittent-scanning continuous glucose monitoring device in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis (AIDT2H) study. *Ther Apher Dial*. 2021;25:586-94.
93. Ullal J, McFarland R, Bachand M, Aloji J. Use of a Computer-Based Insulin Infusion Algorithm to Treat Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:100-3.
94. Wagner J, Naranjo D, Khun T, Seng S, Horn IS, Suttiratana SC, et al. Diabetes and cardiometabolic risk factors in Cambodia: Results from two screening studies. *J Diabetes*. 2018;10:148-57.
95. Wahlberg J, Ekman B, Nyström L, Hanson U, Persson B, Arnqvist HJ. Gestational diabetes: Glycaemic predictors for fetal macrosomia and maternal risk of future diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:99-105.
96. Wen X, Ou T, Zeng N, Li X, Luo A, Xu X, et al. Clinical interpretation of the flash continuous glucose monitoring data out of range in type 2 diabetes: A real-world study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108989.
97. Zaharieva DP, Tursoy K, McLaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:313-21.



Artigo Original

Maior Prevalência de Neuropatia Periférica Diabética Associada ao Hiperparatireoidismo Secundário



Juan Miguel Alemán-Iñiguez ^{a,*}, Verónica Alexandra Alemán-Iñiguez ^b, Pedro José Alemán-Iñiguez ^c, Franklin Mora-Bravo ^d

^aNeurocirugía / Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

^bEmergencia / Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F, México.

^cUnidad de Terapia Intensiva. / Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador.

^dNefrología / Hospital José Carrasco Arteaga, Universidad de Cuenca, Ecuador.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-03-12

Accepted/Aceite: 2024-07-25

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/complicações;
Hiperparatireoidismo Secundário;
Neuropatias Diabéticas.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/complications;
Diabetic Neuropathies;
Hyperparathyroidism, Secondary.

R E S U M O

Introdução: A neuropatia diabética periférica (NDP) é comum na nefropatia diabética (ND); não há informações se o hiperparatireoidismo secundário (HPS) aumenta os seus sintomas. O objetivo foi determinar NDP por sinais em pacientes com HPS.

Métodos: É um estudo de caso-controle. O grupo controle de doentes (GC) com ND e valores de hormona paratiroideia (PTH) <60 pg/mL. Grupo de hiperparatireoidismo (GH), pacientes com ND e PTH ≥60 pg/mL e critérios bioquímicos de HPS. As variáveis foram; entre outras, a presença de sinais de NDP, foram comparados com o teste T de Student e o qui-quadrado.

Resultados: Houve 60 participantes em cada grupo, 35 (58,3%) homens no GC vs 33 (55,0%) em GH ($p = 0,713$). A idade do GC foi de $67 \pm 11,0$ anos, vs 72 ± 11 anos GH ($p = 0,009$); A taxa de filtração glomerular (TFG) no GC foi $53,82 \pm 25,13$ vs GH $35,34 \pm 18,43$ mL/min/1,73 m² ($p < 0,001$). O PTH no GC foi de $38,02 \pm 15,32$ pg/mL, em GH $119,07 \pm 84,33$ pg/mL ($p < 0,001$). A NDP devido aos sintomas no GC foi de 28,3% e 36,6% no GH ($p = 0,330$). A neuropatia por sinais no GC foi de 38,3% e no GH 83,3% ($p < 0,001$). O odds ratio de GH para neuropatia presente devido a sinais foi de 8,044 (IC 95% 3,42–18,92).

Conclusão: Houve maiores sinais de NDP em pacientes com HPS no nosso centro.

Higher Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Secondary Hyperparathyroidism

A B S T R A C T

Introduction: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is common in diabetic nephropathy (DN); There is no information if secondary hyperparathyroidism (SHPT) increases its symptoms. The purpose was to determine DPN by signs in patients with SHPT.

Methods: It is a case-control study. Control patients (CG) with DN and parathyroid hormone (PTH) values <60 pg/mL. The Hyperparathyroidism group (HG), patients with DN and PTH ≥60 pg/mL and HPS biochemical criteria. The variables were, among others, the presence of DPN signs; they were compared with Student's t and Chi2.

Results: There were 60 participants in each group, 35 (58.3%) men in CG vs 33 (55.0%) in HG ($p=0.713$). The age of the CG was 67 ± 11.0 years, vs 72 ± 11 years HG ($p=0.009$); The glomerular

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: juanmig_18@hotmail.com (Juan Miguel Alemán-Iñiguez)

Universidad San Francisco de Quito

Av. Diego de Robles & Vía Interoceánica, P.O.BOX: 170901

<https://doi.org/10.26497/ao210011>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

filtration rate (GFR) in the CG was 53.82 ± 25.13 vs in HG 35.34 ± 18.43 mL/min/1.73 m² ($p < 0.001$). The PTH in the CG was 38.02 ± 15.32 pg/mL, in GH 119.07 ± 84.33 pg/mL ($p < 0.001$). The NPD due to symptoms in CG was 28.3% and in GH 36.6% ($p = 0.330$). Neuropathy due to signs in the CG was 38.3% and in GH 83.3% ($p < 0.001$). The HG odds ratio to present neuropathy due to signs was 8.044 (95% CI 3.42–18.92).

Conclusion: There was a statistical association between HPS and signs of NPD in patients with DN in our center.

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica com evolução inevitável para neuropatia diabética periférica (NDP).¹⁻⁵ A doença renal crônica (DRC) por ND (nefropatia diabética), cujas principais manifestações são microalbuminúria e TFG abaixo de 50 mL/min/1,73 m² apresenta hiperparatireoidismo secundário (HPS). A neurotoxicidade por hormona paratireoideia (PTH) e NDP produz alteração da sensibilidade distal⁶⁻⁹; não há evidências que relacionem o aumento dos sinais de NDP por hormona paratireoideia (PTH).

O HPS é o resultado da redução da depuração do PTH, também depende da retenção de fósforo devido à atrofia renal, que ativa a síntese do PTH, com a consequente alteração do metabolismo do fosfo-cálcio sistêmico,^{10,11} o *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) descreve os seguintes critérios: elevação do PTH >60 pg/mL, aumento do fósforo sérico, diminuição do cálcio sérico e do calcitriol (dihidroxi-colecalciferol, vitamina D3).¹²⁻²⁰

Avaliando a falta de evidências, levantou-se a hipótese de que pacientes com HPS a ND apresentam maior prevalência de sinais de NDP em comparação com pacientes com ND sem HPS, por se tratar de uma hipótese ainda não estudada e levando-se em consideração que NDP é um fenômeno patológico com um período de latência longo e multicausal (DM2 e HPS), um estudo de caso-controle foi desenhado.²¹

O objetivo principal foi determinar a prevalência de NDP por sinais em pacientes com HPS a ND atendidos no serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Arteaga em Cuenca, Equador; num período de dez meses.

Material e Métodos

É um estudo observacional e analítico de controle de casos, cujo universo eram os pacientes com diagnóstico de DM2 e ND do serviço de nefrologia do Hospital José Carrasco Arteaga, foi escolhida uma amostra probabilística; ou seja, todos os pacientes com nefropatia diabética possuíam igual probabilidade de pertencer ao estudo; a amostra foi calculada de acordo com a fórmula de cálculo da amostra de base ($n = (t^2 \times p(1-p)) / m^2$, cuja descrição é: “n” é o tamanho da amostra necessária, “t” é o nível de confiança de 95% (valor padrão de 1,96), “p” é a prevalência estimada e “m” é a margem de erro de 5% (valor padrão de 0,05)), onde um número de 60 pacientes foi obtida em cada grupo (constituindo 120 pacientes incluídos no estudo), o tamanho da coorte amostral corresponde à prevalência de HPS na DM2. Por não se tratar de um estudo experimental e o fenômeno do hiperparatireoidismo ser intrínseco a cada paciente, a amostra não foi randomizada.

Os seguintes foram critérios de inclusão:

Grupo 1 (GC): pacientes com ND sem hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico menores que 60 pg/mL), maiores de 18 anos e menores de 95 anos.

Grupo 2 (GH): pacientes com ND com hiperparatireoidismo (com valores de PTH sérico maiores ou iguais a 60 pg/mL), maiores de 18 anos e menores de 95 anos.

Os vieses dos estudos de controle de casos são devidos à escolha dos sujeitos do grupo controle²¹; portanto, as seguintes condições foram atendidas em ambos os grupos (GC e GH):

- Frequentaram o mesmo serviço de consulta externa.
- Foram atendidos pela mesma equipa de médicos especialistas.
- Medição no mesmo laboratório, mesmos padrões e nas mesmas horas.
- Eles tinham história de ND, com diagnóstico de microalbuminúria e TFG.
- Mesmos esquemas de tratamento da ND.
- Mesmos esquemas de tratamento para DM2.
- Tinham faixas etárias iguais.
- As mesmas ferramentas e instrumentos foram aplicados a todos os pacientes.
- Preencheram aos critérios bioquímicos de hiperparatireoidismo secundário à DRC propostos pelo KDOQI para pertencer aos casos.
- Moradores de Cuenca no Equador, cidade com 12 horas de exposição solar (entre o trópico de Câncer e Capricórnio), sem estações, com a mesma exposição solar ao longo do ano, a análise do PTH foi pela manhã, com exposição solar e níveis vitamina D constantes.
- Pacientes com amputações de membros não foram excluídos; pois, esta é a forma mais grave de neuropatia diabética.

Embora os critérios de exclusão fossem:

- Aqueles que se recusaram a entrar no estudo.
- Pacientes com diabetes descompensado e mal controlado (hemoglobina glicosilada maior que 7,5%), complicações agudas ou valores hiperglicêmicos (> 200 mg/dL).
- Pacientes que tomam anticonvulsivantes por outras causas além da dor neuropática.
- Pacientes com medicamentos não padronizados para diabetes *mellitus*.
- Quem não preencheu todos os campos do cadastro.
- Pacientes com neuropatia de origem central ou de causa diferente à DM2.
- Aqueles com um diagnóstico diferente de NDP; como: vasculite múltipla, amiotrofia diabética (radiculoplexite lombar), radiculopatia torácica, mononeuropatias, neuropatias por aprisionamento (síndrome do túnel do carpo ou tarsal), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e suas variáveis.
- Pacientes com hiperparatireoidismo devido a outras causas além da DRC, como: hiperparatireoidismo primário (adenoma da paratireoide, carcinoma e hiperplasia; tumor multiendócrino MEN I e II), outro hiperparatireoidismo secundário (medicamento, hipermanganesemia, deficiência do receptor de PTH, síndromes paraneoplásicas).
- Pacientes com estado alterado de consciência (senescência, doenças cerebrovasculares, encefalopatia urêmica ou hepática).
- Residentes de outra cidade ou país, que vivem mais de 80% do dia na escuridão.
- Pacientes que não cumprem aos critérios KDOQI de HPS.

Os instrumentos utilizados foram: PTH sérico e *Michigan Diabetic Neuropathy Instrument* (MNSI), validado em popula-

ções latino-americanas,²¹ utilizado como triagem para NDP, com sensibilidade de 79% e especificidade de 94%.²² Inclui: um questionário, inspeção de membros inferiores, avaliação da sensibilidade vibratória (diapasão de Graves 128 Hz e monofilamento de Semmes-Weinstein 10 g) e avaliação dos reflexos distais (Trommer ou martelo reflexo *Queen Square*).²²

O questionário com resposta positiva maior ou igual a 7 é compatível com sintomas de neuropatia diabética. O exame clínico com pontuação superior a dois pontos é indicativo de neuropatia com sinais diabéticos.²²

O MNSI mede diversos parâmetros de percepção da dor crônica no NDP, a resposta positiva às questões 2 e 6 na presença de um exame físico positivo significa NDP dolorosa.^{22,23}

A análise dos dados foi de acordo com o tipo de variáveis, em cada grupo foram obtidas prevalências, taxas, diferença de proporções, tabelas de contingência, qui quadrado de Matel-Haesz e *odds ratio* (OR); utilizando intervalo de confiança de 95% e significância estatística Mantel Haenzel para busca de correlação entre as variáveis. Foi utilizado o *software* SPSS versão 21.0.

Resultados

Os potenciais participantes do estudo foram 132, em 12 deles os dados não estavam disponíveis para a análise e foram excluídos, restando finalmente 120 indivíduos, 60 em cada grupo.

A idade e o tempo de evolução do diabetes foram diferentes entre os grupos, mas não as demais variáveis (*Tabela 1*).

Na associação entre idade e HPS, não observamos relação estatística com nenhuma faixa etária (*Tabela 2*).

O tempo desde o diagnóstico da DM2 até o momento da avaliação (*Tabela 2*), não houve associação estatisticamente significativa com a HPS.

Uma alta taxa de sobrepeso e hipertensão foi observada em ambos grupos; no sexo, os homens foram os mais estudados (*Tabela 3*).

Na tabela que resume as características do NDP, HPS e DRC; Os valores de uréia e TFG são as variáveis que mais diferenciam as populações (*Tabela 4*).

Os sintomas neuropáticos não tiveram diferença significativa entre os grupos. A evidência de NDP foi no exame físico (*Tabela 4*).

O consumo de pregabalina (não durante o estudo) foi estatisticamente 9 vezes maior em pacientes com hiperparatireoidismo *versus* sem HPS (OR = 9,6250, IC de 95%: 3,3795 a 27,4121, *z-score*: 4,240, valor $p < 0,0001$) (*Tabela 5*).

Na relação entre a presença de sinais de NDP e a presença de HPS encontramos um valor de *odds ratio* de 8,04 (IC 95%: 3,41 a 18,92; $p < 0,0001$).

A razão de prevalência para história de uso de pregabalina foi IC95% 1,3% a 15,3%, enquanto a OR do diagnóstico de neuropatia por sinais foi IC95% 26,0% a 50,6% (*Tabela 5*).

A comparação entre DRC e HPS obteve os seguintes resultados: DRC 4 (OR = 4, IC 95%: 1,3589 a 11,7742, $p = 0,0118$), DRC 5 (OR = 5, IC 95%: 1,0565 a 24,7894, $p = 0,0425$) (*Tabela 6*).

Tabela 1. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo variáveis descritivas.

Variável	Grupo 1* N=60	Grupo 2* N=60	Valor de p
Idade (anos)	67 ± 11,0	72 ± 11	0,009**
Tamanho (cm)	159 ± 9,8	157 ± 9,7	0,201
Peso (kg)	70,3 ± 11,7	70,6 ± 11,8	0,887
IMC*** (kg/m ²)	27,7 ± 4,2	28,7 ± 5	0,220
Tempo da HTA*** (anos)	9,5 ± 8	10,5 ± 9,5	0,498
Tempo da DM2*** (anos)	14,1 ± 8,7	18,9 ± 11,0	0,010**

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Presença de diferença significativa entre os grupos.

*** DM2: diabetes *mellitus* tipo 2. HTA: hipertensão arterial, IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo idade (anos) e segundo tempo de diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (anos).

Idade (anos)	Grupo 1* N=60	Grupo 2* N=60	Valor de p
40-49	5 (8,3%)	1 (1,7%)	0,009**
50-59	10 (16,7%)	6 (10%)	
60-69	19 (31,7%)	14 (23,3%)	
70-79	16 (26,7%)	26 (43,3%)	
80-89	10 (47,6%)	11 (18,3%)	
90-99	0	2 (3,3%)	
Tempo de diagnóstico de DM2*** (anos)	Grupo 1* N=60	Grupo 2* N=60	Valor de p
0-10	18 (30%)	10 (16,7%)	0,010**
10-20	25 (41,7%)	25 (41,7%)	
20-30	13 (21,7%)	10 (16,7%)	
30-40	4 (6,7%)	11 (18,3%)	
40-50	0	4 (6,7%)	

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Presença de diferença significativa entre os grupos.

*** DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabela 3. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética, atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo variáveis descritivas.

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de p
Classificação de peso			
Abaixo do peso	0	1 (1,7%)	0,081
Normal	19 (31,7%)	8 (13,3%)	
Excesso de peso	25 (41,7%)	29 (48,3%)	
Obesidade	16 (26,7%)	22 (36,7%)	
Presença de hipertensão arterial	55 (91,7%)	56 (93,3%)	0,729
Sexo masculino	35(58,3%)	33(55,0%)	0,713

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

Tabela 4. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo parâmetros de observação de hiperparatireoidismo, nefropatia diabética e DRC.

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de p
PTH (pg/mL)	38,0 ±15,3	119,1 ± 84,3	<0,001**
Pontuação do teste de Michigan (pontos 0-13)	5 ± 2,65	6 ± 2,5	0,075
Pontuação do exame físico de Michigan (0 a 10 pontos)	2 ± 1,92	4 ± 1,91	<0,001**
TFG*** (mL/min/1.73m²)	53,8 ± 25,1	35,3 ±18,4	<0,001**
Ureia (mg/dL)	52,6 ± 20,5	79,2 ±40,4	<0,001**
Creatinina (mg/dL)	1,52 ±1,04	2,29 ±1,44	0,001

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Diferença significante.

*** TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 5. Distribuição dos 120 pacientes com nefropatia diabética atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo parâmetros de nefropatia diabética.

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de p
Presença de neuropatia devido a sintomas.	17 (28,3%)	22 (36,6%)	0,330
Presença de neuropatia dolorosa sintomática.	13 (21,7)	19 (31,7)	0,215
Consumo de pregabalina.	5 (8,3%)	28 (46,7%)	<0,001**
Diagnóstico de neuropatia por sinais.	23 (38,3%)	50 (83,3%)	<0,001**

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** Diferença significante.

Tabela 6. Distribuição dos 120 pacientes com DRC, diabéticos atendidos na consulta de nefrologia do HJCA, segundo os estágios da doença renal crônica.

Variáveis	Grupo 1 [*] N=60	Grupo 2 [*] N=60	Valor de p
Estágio DRC** (1-5)			
1	6 (10,0%)	0	<0,001***
2	16 (26,7%)	7 (11,7%)	
3	31 (51,7%)	28 (46,7%)	
4	5 (8,3%)	16 (26,7%)	
5	2 (3,3%)	9 (15,0%)	

* Grupo 1: Pacientes sem hiperparatireoidismo (GC); Grupo 2: Pacientes com hiperparatireoidismo (GH).

** DRC: doença renal crônica.

*** Diferença significante.

Discussão

Não há estudos que associem HPS com NDP; experimentos em animais com uremia mostram que o excesso de PTH aumenta o íon cálcio dos nervos periféricos e desacelera a condução elétrica do nervo periférico, produzindo neurotoxicidade¹⁵. O PTH é conhecido como “a toxina da uremia universal”, que não é filtrada e se acumula na DRC; a uremia e níveis elevados de PTH mostraram maior prevalência de sinais de neuropatia em nosso estudo.

A gluconeurotoxicidade da DM2 é explicada por defeitos em: mitocôndrias, canais de cálcio ativados por baixa tensão tipo T e proteína quinase dependente de cálcio/ calmodulina II (CaMKII) dos nervos sensoriais periféricos¹⁶⁻¹⁸; sinais de neuropatia estavam

presentes nos dois grupos e faz parte da história natural da DM2.

As variáveis que estabelecem diferença significativa entre os grupos (GC e GH) são: idade e tempo de diabetes; sendo a população mais velha que sofre de hiperparatireoidismo, isso se explica pela história natural da DRC, depender dos anos de nefropatia para o maior acúmulo de toxinas e o hormona paratiroideia não é exceção; enquanto, a diferença significativa nos anos de diabetes corresponde: ao tempo de evolução da NDP e a ND; e aos níveis plasmáticos de PTH, este último é um marcador de dano e de evolução da DRC; o estudo considerou todos os estágios da DRC porque os autores descreveram um fenômeno não documentado; para estudos futuros, seria importante considerar cada estágio como um universo diferente.

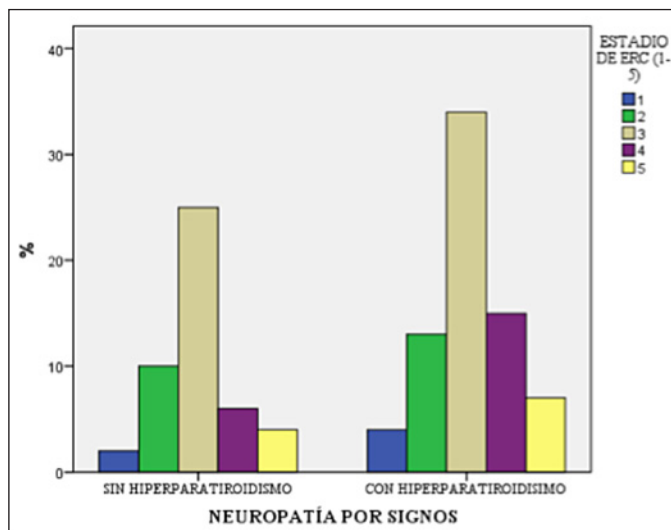


Figura 1. Distribuição dos 120 pacientes com DRC, segundo estágios de doença renal crônica e presença de neuropatia.

A prevalência de NDP varia entre 50% e 75%, de forma que se estima que em cada 100 pacientes com diabetes: 25% relatam sintomas de neuropatia, em 50% têm achados de neuropatia no exame físico e quase 90% apresentam sinais de envolvimento neuropático em testes neurofisiológicos, sendo assintomáticos.⁶ A especificidade e reprodutibilidade do MNSI aumentam se o exame físico for realizado por pessoas treinadas e pelo mesmo observador.²²⁻²⁸ O MNSI é considerado: um teste de detecção rápido, simples, reprodutível e confiável no primeiro encontro com o paciente. A velocidade de condução nervosa (VCN) e a eletromiografia (EMG) não são *gold standard*, são de difícil acesso em nosso meio, não são utilizadas rotineiramente; além disso, não fornecem o impacto subjetivo dos sintomas.^{6,29} Além de ser uma ferramenta comparável aos testes de eletrocondução, o MNSI analisa o impacto emocional entre sintomas e sinais de NDP,²⁹ útil para a elaboração de nosso estudo; por esse motivo, nosso desenho de pesquisa justificou o uso do MNSI sobre o VCN.

Nas nefropatias diabéticas com diferentes graus de DRC estudadas, foi identificada maior prevalência de NDP no HPS (83%), enquanto no GC a prevalência é duas vezes menor (38%), a prevalência neste último é inferior do que a relatada na literatura, talvez devido às características de menor tempo de DRC e idade.^{6,29}

A obesidade e a neuropatia diabética têm componentes de resistência à insulina.³⁰

A hipoalgesia térmica e a alodínia são condições relacionadas à síndrome metabólica. Em nossos resultados, o excesso de peso esteve presente em ambos os grupos (41,7% GH e 48,3% GC).

O MNSI não avalia a neuropatia distal produzida pelo HPS, a NDP e o HPS produzem neuropatia periférica; os resultados deste estudo mostram que a HPS pode aumentar os sinais de NDP, apesar de ser devido a diferentes fisiopatias, podem estar relacionados. A prevalência de NDP e neurotoxicidade de PTH em populações exclusivamente com ND ainda não foi correlacionada na evolução do NDP.^{31,33} Estudos em pacientes diabéticos com DRC mostram que existe neurotoxicidade que varia de 30% a 70% dependendo do grau de lesão renal, estando presente desde o estágio 2 ou TFG menor que 50 mg/dL, assim a neurotoxicidade não é atribuível apenas à DM2, mas sim ao efeito de neurotoxinas urêmicas; É difícil situar o PTH como o único neurotóxico na DRC, o PTH é a neurotoxina com maior concentração na DRC, portanto é um forte indicador que representa o resto; o papel do cálcio mitocondrial e a alteração do cálcio-calmodulina são comuns no hiperparatireoidismo e na DM2.¹²⁻²⁰ Assim, pode-se argumentar que em

nosso centro há uma alta prevalência de NDP em pacientes com HPS estatisticamente diferente do GC ($p < 0,010$) e uma força de associação 8 vezes mais probabilidade de apresentar sinais de NDP em pacientes com HPS, do que na ausência de hiperparatireoidismo.

Os pontos críticos de nosso estudo foram: os sintomas não diferiram estatisticamente entre os grupos de nefropatias diabéticas; no entanto, a história de uso de pregabalina teve uma prevalência maior de GH; além de pacientes em estágios avançados de DRC, a diálise aumenta a depuração de neurotoxinas; isso pode ocultar sintomas de NDP; o tempo de evolução da DM2 para desenvolver neuropatia varia entre 10 a 25 anos,¹⁻⁵ esta variável teve uma diferença significativa entre os dois grupos que poderia ser um fator atribuível a uma maior prevalência de NDP no HPS, porém os dois grupos compartilham uma prevalência maior na categoria de 10 a 20 anos de DM2 igualmente.

O Equador, é um país localizado na linha equatorial e a cidade onde o estudo foi realizado está localizada a 2600 m acima do nível do mar, há a mesma sazonalidade climática e exposição solar todos os meses do ano, não há estudos de caracterização do PTH em população equatoriana que vive em altitude elevada, nestas condições o efeito ambiental da vitamina D no PTH de nossos pacientes é estável ao longo do ano, representando menor variabilidade no HPS e NDP; um ponto importante, no contexto da geografia.

Os critérios de inclusão e exclusão foram rígidos para evitar vieses relacionados à variabilidade do paciente; no entanto, as limitações do estudo foram: a demonstração biológica e molecular da relação do HPS no NDP, a caracterização eletrofisiológica do NDP, a dificuldade de acesso e o alto custo desses estudos em nosso meio impedem que sejam aprovados pelos comitês de bioética dos hospitais do Equador. Como mencionamos anteriormente, as alterações nestes podem ser achados em diabéticos assintomáticos, e por si só não representam o impacto e a percepção da dor, que foi a motivação de nosso estudo; além disso, o diagnóstico de NDP é clínico e não apenas eletrofisiológico.

O tipo de estudos de controle de casos tem muitas limitações, talvez a principal seja que eles não representam categoricamente um universo; mas é um desenho ideal para: propor novas hipóteses como a nossa, estudar várias etiologias simultaneamente como DM2 e HPS na produção de sinais de NDP, e em doenças de longa latência como DM2.

Conclusão

NDP é mais prevalente em DN com HPS do que em DN sem HPS em nosso centro, da mesma forma esta condição é um fator de risco fortemente associado à presença de sinais de NDP detetados com o MNSI em diferentes graus de DRC. A história de uso de pregabalina e diálise era frequente na ND com HPS e poderia ocultar quadros de NDP dolorosa e sintomática, porém não mascarava sinais de NDP. O HPS tem forte associação com os estágios 4 e 5 da DRC, são esses que devem ser estudados no futuro. Ainda não há evidências de uma relação molecular direta entre HPS e NDP.

Ao monitorizar um doente com NDP e ND, deve-se procurar a neurotoxicidade do PTH. Finalmente, nossos resultados apoiam o tratamento do hiperparatireoidismo como parte do tratamento integral da NDP.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Todos autores contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do trabalho; aquisição, análise e interpretação dos dados,

participaram na redação e revisão crítica do trabalho.

All authors contributed substantially to the conception or design of the work; acquisition, analysis and interpretation of data, participated in the writing and critical review of the work.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Young BA, Lin E, Von Korff M, Simon G, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am Journal Manager Care*. 2008;14:15-23.
- Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, et al., Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care*. 2013; 36:698-705.
- Khoharo HK, Halepoto AW. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *J Pak Med Assoc*. 2012; 62:31-6.
- Periyasamy R, Manivannan M, Narayanamurthy V. Correlation between two-point discrimination with other measures of sensory loss in diabetes mellitus patients. *Int Journal Diabetes Dev Ctries* 2008; 28(3):71-78.
- Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, Vaucher J, Tschopp O, Lacraz A, et al. Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab*. 2005;31: 54-62.
- Pou JM, Mallafre JM, Ortiz de Juana MA, Toll R, Rigla M. Fisiopatología y prevención de la nefropatía diabética. *Diabetologia*. 1994;9:21-4.
- Tzamaloukas AH, Agaba EI. Neurological manifestations of uraemia and chronic dialysis. *Niger J Med*. 2004;13:98-105.
- Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H, Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:87-105.
- Dulipsingh L, Zailskas S, Goldsby T, McInnis T, Marotta A, Assessment of pain and treatment satisfaction in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Conn Med*. 2013;77: 5-15.
- Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH. Search for the uremic toxin. Decreased motor-nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia. *N Engl J Med*. 1978; 298:1000-3.
- Enfermedad renal crónica. Libros virtuales Intramed. [accedido 29 Dez 2013] Disponible em: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_23.pdf
- Klahr S, Slatopolsky E. Toxicity of parathyroid hormone in uremia. *Annu Rev Med*. 1986; 37:71-8.
- Akmal M, Massry SG. Role of parathyroid hormone in the decreased motor nerve conduction velocity of chronic renal failure. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1990;195:2-7.
- Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol - Renal Physiol*. 1980;239: 1-12.
- Goldstein DA, Chui LA, Massry SG. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest*. 1978;62: 88-93.
- Edwards JL, Quattrini A, Lentz SI, Figueroa-Romero C, Cerri F, Backus C, et al. Diabetes regulates mitochondrial biogenesis and fission in mouse neurons. *Diabetologia*. 2010;53: 9-160.
- Sekiguchi F, Kawabata A; T-type calcium channels: functional regulation and implication in pain signaling. *J Pharmacol Sci*. 2013; 122:44-50.
- Ferhatovic L, Jelacic Kadic A, Boric M, Puljak L. Changes of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II expression in dorsal root ganglia during maturation in long-term diabetes. *Histol Histopathol*. 2013; 50:123-32.
- El Aklouk I, Basic Kes V, Basic-Jukic N, Brunetta B, Kes P. [Uremic polyneuropathy]. *Acta Med Croatica*. 2004; 58: 59-61.
- Bolton CF. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci*. 1980; 7: 89-96.
- Barbosa de Oliveira F, Pereira K, Rodrigues A, de Oliveira Azevedo D, Cardoso dos Santos C, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74:653-61. doi: 10.1590/0004-282X2016009422.
- Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108:81-145.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281-9.
- Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:1167-75.
- Wu EO. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:42-67.
- Ugoya SO. Clinically diagnosed diabetic neuropathy: frequency, types and severity. *J Natl Med Assoc*. 2006;98: 6-43.
- Telli O, Cavlak U. Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2006;20: 16-45.
- Martin CL. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29:4-25.
- Muntean C, Catalin B, Tudorica V, Mota M. Efficiency of Michigan Neuropathy Screening Instrument and Nerve Conduction Studies for Diagnosis of Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy Romanian J Diabetes Nutrition Metab Dis. 2016;23:55-65. doi: 10.1515/rjndmd-2016-0007.
- Torres C. Insuficiencia renal crónica. *Rev Méd Herediana*. 2003;14:sn1-sn8.
- Camacho-López J. Prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en la Clínica Hospital del ISSSTE en Mazatlán, Sinaloa. *Rev Esp Med Quir*. 2011;16: 1-14.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124:5-90.



Artigo Original

Impacto a Curto-Prazo dos Análogos GnRH no Crescimento das Meninas com Puberdade Precoce Central: Estudo Retrospectivo de 20 Anos



Adriana Carvalho^a, Daniela Araújo^{b,*}, Sofia A. Martins^c, Ana Antunes^c, Maria Miguel Gomes^{a,c}

^aEscola de Medicina da Universidade do Minho. Braga, Portugal

^bServiço de Pediatria, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga. Braga, Portugal

^cUnidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga. Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-12-03

Accepted/Aceite: 2024-06-02

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hormona Libertadora de Gonadotropina/análogos e derivados;
Criança;
Feminino;
Puberdade Precoce.

Keywords:

Child;
Female;
Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs & derivatives;
Puberty, Precocious.

R E S U M O

Introdução: Desde 1980 que os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRHa) de ação prolongada são o tratamento padrão da puberdade precoce central (PPC).

O nosso objetivo foi avaliar a resposta a curto-prazo ao tratamento com GnRHa, nos parâmetros auxológicos e pubertários aos 6 e 12 meses, nas crianças do sexo feminino diagnosticadas com PPC e seguidas Hospital de nível III.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico. A amostra foi dividida em 3 grupos: grupo A – 21 crianças com PPC tratadas com GnRHa (grupo principal); grupo B – 10 crianças com PPC que não realizaram tratamento; grupo C – 19 crianças sem PPC (grupo controlo). Foram recolhidos dados no início (t0) e após 6 meses (t1) e 12 meses (t2) de seguimento. Os dados foram comparados ao longo do tempo de seguimento e entre os grupos.

Resultados: No grupo A verificou-se diminuição no *z-score* da estatura e da estatura corrigida, entre t0 e t2 ($p=0,007$), e diminuição na velocidade de crescimento (VC) entre os 3 momentos ($p<0,001$). O *z-score* da idade óssea (IO) diminuiu e o *z-score* da estatura prevista do adulto (EPA) corrigida aumentou, não sendo estes, porém, estatisticamente significativos. Não se observaram diferenças no estadio de Tanner do desenvolvimento mamário entre os momentos. Em t0, a VC do grupo A era significativamente superior à do grupo B e C ($p=0,003$ e $p<0,001$, respetivamente) e em t1 e t2 esta diminuiu para valores semelhantes ao grupo C, ou seja, pré-púbere, sendo que em t2 era significativamente inferior ao grupo B ($p=0,013$). Verificaram-se diferenças significativas entre os grupos A e C em todos os momentos, em relação ao *z-score* do peso, índice de massa corporal e estatura, sendo estes superiores no grupo A.

Conclusão: A curto-prazo, o tratamento foi eficaz em desacelerar o crescimento linear e a impedir a progressão do desenvolvimento mamário. Porém, não foi capaz de diminuir significativamente a maturação óssea, e consequentemente, a EPA não aumentou de forma significativa, sugerindo que poderá ser necessário um tratamento mais prolongado para atingir esses objetivos. Estes resultados permitem um melhor conhecimento dos efeitos a curto-prazo do tratamento com GnRHa.

Short-Term Impact of GnRH Analogues on the Growth of Girls with Central Precocious Puberty: Retrospective Study of 20 Years

A B S T R A C T

Introduction: Since the 1980s, long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) have been the standard treatment for central precocious puberty (CPP).

This study aims to evaluate the short-term response to the treatment with GnRHa, in terms of auxological parameters and pubertal status at 6 and 12 months, in girls diagnosed with PPC and monitored at a level III Hospital.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: da.nielamatos@hotmail.com (Daniela Araújo)

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao230047>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Methods: This is a retrospective, observational, descriptive and analytical study. The sample was divided into three groups: group A – 21 girls with CPP treated with GnRHa (main study group); group B – 10 girls with CPP who did not undergo treatment; group C – 19 girls without CPP (control group). Data were collected at baseline (t0), 6 months (t1) and 12 months (t2) of follow-up. In group A, changes in the studied variables were analysed over time. These data were then compared throughout the follow-up period and between groups.

Results: In group A, there was a significant decrease in the height and corrected height z-score, between t0 and t2 ($p=0.007$), and a decrease in growth velocity (GV) across the three time periods ($p<0.001$). The bone age z-score decreased and the corrected predicted adult height (PAH) z-score increased, although these changes were not significant. No differences were observed in the Tanner stage of breast development over time. At t0, GV in group A was significantly higher than that in groups B and C ($p=0.003$ and $p<0.001$, respectively) and at t1 and t2 decreased to values similar to group C (pre-pubertal levels), and at t2 was significantly lower than group B ($p=0.013$). Significant differences were observed between groups A and C at all time points regarding the z-score of weight, body mass index and height, with Group A having higher scores.

Conclusion: In the short term, GnRHa treatment effectively slowed linear growth and prevented breast development. However, it did not significantly decrease bone maturation and, consequently, PAH did not increase significantly, suggesting that longer treatment duration may be necessary to achieve these goals. These findings enhance the understanding of the short-term effects of GnRHa treatment, potentially aiding in clinical management.

Introdução

Desde 1980 que os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRHa) de ação prolongada são o tratamento padrão da puberdade precoce central (PPC).¹⁻⁴

A PPC decorre da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG), resultando na secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e promovendo um desenvolvimento normal da puberdade, contudo, numa idade considerada precoce.^{5,6} A sua prevalência estimada é de 1:5000-10 000 na população caucasiana, sendo 10 vezes mais comum no sexo feminino.^{5,7} Existem várias causas identificadas para a PPC, como alterações congénitas ou adquiridas do sistema nervoso central, síndromes genéticas, disruptores endócrinos, entre outros.^{3,5} No sexo feminino, a PPC idiopática diz respeito a 90% dos casos, enquanto no sexo masculino predominam as causas orgânicas.^{3,5}

No sexo feminino, a puberdade ocorre geralmente entre os 8-13 anos e é marcada pelo aparecimento do botão mamário ou telarca, enquanto no sexo masculino ocorre entre os 9-14 anos, sendo o primeiro sinal pubertário o volume testicular ≥ 4 mL.³ O aparecimento do pêlo púbico, ou pubarca, ocorre maioritariamente de forma simultânea, podendo ocorrer ligeiramente antes ou depois.¹

O diagnóstico de PPC deve ser considerado perante o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos. A suspeita é maior quando o desenvolvimento destes caracteres é progressivo, juntamente com evidência de aceleração do crescimento, traduzida por uma maturação óssea (MO) superior a 2 desvios-padrão (DP) em relação à idade cronológica (IC).^{5,8-10}

O desenvolvimento precoce da puberdade influencia o crescimento e tem como principal consequência a diminuição da estatura final adulta (EF), resultante do aumento dos esteróides sexuais circulantes, principalmente do estradiol, que provoca a aceleração da MO e fusão precoce das cartilagens de crescimento.⁵

O objetivo do tratamento com GnRHa consiste em bloquear o eixo HHG, permitindo a estabilização ou regressão dos sinais clínicos de puberdade, assim como, preservar ou recuperar a EF, através da diminuição da velocidade de crescimento (VC) e da taxa de MO.^{2,3,11} O tratamento também está indicado para atenuar as repercussões psicossociais decorrentes da maturação sexual em idades precoces.^{4,11}

As meninas com PPC idiopática podem apresentar uma forma lentamente progressiva, com a menarca a ocorrer na idade habitu-

al, sem comprometimento do potencial de crescimento, não sendo necessário tratamento.^{4,12,13} Assim, alguns autores defendem um período mínimo de observação de 6 meses de forma a avaliar a progressão pubertária e determinar a necessidade de tratamento.¹⁴ No entanto, alguns estudos sugerem que na presença de um estadio de Tanner mamário ≥ 3 à apresentação, o tratamento deve ser iniciado rapidamente.^{14,15} Além disso, o atraso no início do tratamento superior a 1-2 anos, parece poder comprometer a EF.^{4,15}

Existem vários GnRHa disponíveis, com boa eficácia e tolerabilidade. Os mais antigos são de curta-ação, de administração diária, e por isso, associados a maior dificuldade na adesão terapêutica.^{4,16} Globalmente, as formulações de ação prolongada são as mais usadas, com uma libertação sustentada e administração intramuscular.¹⁶ Os GnRHa estão disponíveis em várias doses, preparações e intervalos de administração (mensal, trimestral ou semestral), sendo as preparações trimestrais as mais utilizadas na Europa.^{2,4,6,17,18} Recentemente, outros GnRHa têm sido desenvolvidos, como o implante subcutâneo de histrelina, com eficácia comprovada para utilização durante 2 anos e que não necessita de administrações periódicas, tornando a sua utilização mais cómoda.^{4,17,18}

A monitorização do tratamento deve ser feita através da avaliação de parâmetros clínicos, como a estatura, VC e estadio pubertário de Tanner, assim como a avaliação da idade óssea (IO).^{6,11,18}

Os efeitos adversos mais comuns são as cefaleias, *hot flushes* e complicações locais (dor, eritema ou hematomas, e raramente, abscessos estéreis).^{6,16,18} Nas meninas com desenvolvimento pubertário avançado, pode ocorrer hemorragia vaginal após a primeira administração, devido ao aumento transitório da secreção de estradiol.^{2,18}

Com este estudo pretendemos avaliar o impacto a curto-prazo do tratamento com GnRHa no crescimento de meninas com PPC.

Secundariamente, pretendemos ainda comparar a evolução do crescimento e desenvolvimento físico das meninas com PPC sob tratamento com as meninas com PPC que não realizaram tratamento, e com um grupo de controlo de meninas sem PPC, e ainda descrever possíveis reações adversas do tratamento com GnRHa.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo entre 1 de janeiro de 2002 e 1 de novembro de 2021.

Foram incluídas 50 crianças do sexo feminino que tiveram a primeira consulta de Endocrinologia Pediátrica (EP) no Hospital

de Braga (HB). A amostra foi dividida em 3 grupos: no grupo A foram incluídas meninas com PPC que realizaram ≥ 6 meses de tratamento com GnRHa (n=21); no Grupo B, as meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); e no Grupo C (controle) as meninas sem PPC (n=19). Os critérios de diagnóstico de PPC foram o aparecimento de caracteres sexuais secundários (telarca ou pubarca) em idade < 8 anos, associado ao doseamento de *Luteinizing hormone* (LH) basal $> 0,2$ UI/L ou, após prova de estimulação com GnRH, doseamento de LH > 5 UI/L ou rácio LH/*follicle-stimulating hormone* (FSH) $> 0,66$.¹⁹ Foram excluídas: crianças com puberdade precoce periférica; variantes do normal (adrenarca/pubarca precoce, menarca precoce, telarca precoce ou adipomastia); ou ausência de dados necessários por inexistência de registos clínicos ou perda de seguimento.

No grupo B foram incluídas crianças do sexo feminino diagnosticadas com PPC idiopática na forma lentamente progressiva, que não realizaram tratamento com GnRHa, mas mantiveram vigília clínica durante ≥ 6 meses.

Para o grupo de controlo, foi selecionada uma amostra não randomizada de crianças do sexo feminino, sem PPC, seguidas na mesma consulta por doença que não comprometa o crescimento ou puberdade, com emparelhamento tendo em conta a idade das crianças dos grupos em estudo. Deste modo, foram incluídas 17 crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) bem controlada (hemoglobina glicada globalmente $< 7,0\%$); uma criança com hipotiroidismo subclínico e uma com hipotiroidismo congénito, sem necessidade de terapêutica ou sob terapêutica de substituição com boa adesão e com função tiroideia dentro dos intervalos de referência.²¹ Foram excluídas meninas com DM1 com doença celíaca, insuficiência adrenal, ou outra doença concomitante que condicione o crescimento ou a puberdade, assim como crianças que já tinham iniciado a puberdade à data da primeira consulta.

Os dados foram obtidos através da consulta do processo clínico. Para os grupos A e B, foram recolhidos dados sobre: nacionalidade, antecedentes pessoais, antecedentes familiares de PPC, idade de início de sintomas e idade na primeira consulta, doseamento de LH basal, realização de teste de estimulação com GnRH (pico de LH e rácio LH/FSH), tipo de PPC, estatura-alvo familiar (EAF) e respetivo *z-score*.

Para o grupo A foram registadas também a idade de início de tratamento, formulação de GnRHa utilizada, periodicidade da administração e possíveis efeitos adversos no período de seguimento estabelecido.

Foram escolhidos três tempos de colheita de dados: t0, que corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à primeira consulta e no grupo C ao período inicial; t1, que corresponde aos 6 meses de seguimento/tratamento; e t2, aos 12 meses de seguimento/tratamento. Foram registados os parâmetros: auxologia [*z-score* do peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), estatura corrigida (diferença entre o *z-score* da estatura da criança e da EAF), e a VC], os estadios de Tanner do desenvolvimento mamário (Tanner M) e o pêlo púbico (Tanner P). Em t0 e t2, foram ainda colhidos os seguintes dados: IO com base no método de Greulich & Pyle,²² Estatura Prevista do Adulto (EPA) através do método de Bayley-Pinneau²³ e respetivos *z-score*, IO-IC (diferença entre a IO e IC) e o *z-score* da EPA corrigida (diferença entre o *z-score* da EPA e da EAF). No grupo C não foi realizada por rotina a radiografia da mão e punho esquerdo, pelo que esse dado não foi recolhido.

Análise e Procedimentos Estatísticos

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS®, versão 28. Na descrição das variáveis consideraram-

-se frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas e médias (M) e desvios-padrão (DP) para as variáveis contínuas. A normalidade nas variáveis quantitativas foi avaliada através do teste Shapiro-Wilk, da assimetria e curtose e da análise gráfica; no caso da sua ausência foram realizados testes não paramétricos. Consideraram-se resultados estatisticamente significativos para valores de significância $< 0,05$.

As variáveis categóricas foram comparadas entre grupos A e B através do teste Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher.

As variáveis “doseamento de LH basal”, “idade no início de sintomas” e “idade na 1ª consulta” foram comparadas entre os grupos A e B com recurso ao teste-t de amostras independentes.²⁴

A avaliação da resposta ao tratamento com GnRHa aos 6 e 12 meses foi analisada com recurso à ANOVA de medidas repetidas. Na presença de diferenças significativas, analisaram-se as comparações *pairwise*. Na comparação entre t0 e t2 foi utilizado o Teste-t de amostras emparelhadas. A comparação dos estadios de Tanner foi realizada entre t0, t1 e t2 com recurso ao Teste de Friedman (χ^2). A comparação do *z-score* da EAF entre grupos foi realizada com recurso ao teste ANOVA *one-way*.

Resultados

A caracterização sociodemográfica, clínica e analítica dos grupos A e B é apresentada na [Tabela 1](#).

No grupo A, 19 doentes receberam administrações de triptorelina trimestral e 2 de leuprorrelina trimestral. Verificou-se uma diminuição significativa ($F=10,13$, $p=0,002$) no *z-score* da estatura entre t0 e t2, confirmada nas comparações *pairwise* ($p<0,001$), e do *z-score* da estatura corrigida ($F=10,13$, $p=0,002$), o que demonstra uma aproximação do *z-score* da estatura à EAF após 12 meses de tratamento ([Tabela 2](#)). Além disso, verificou-se ainda uma diminuição significativa da VC entre t0, t1 e t2 ($F=29,21$, $p<0,001$), com as comparações *pairwise* a demonstrar diferenças entre todos os momentos (t0-t1 e t0-t2 com $p<0,001$; t1-t2 com $p=0,07$). Apesar de também terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três momentos para o *z-score* do IMC ($F=3,34$, $p=0,046$), estas não se mantiveram nas comparações *pairwise*. Apesar de não ter sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa no estadio de Tanner M, verificou-se ainda assim um aumento significativo do estadio de Tanner P entre os três momentos ($\chi^2=15,55$, $p<0,001$), com um aumento da mediana de 2 para 3 entre t0 e t2 e diferenças nas comparações *pairwise* ($p=0,043$). Para as restantes variáveis não se objetivaram diferenças significativas entre os vários momentos no grupo A.

Quanto à comparação da idade e do *z-score* da EAF nos três grupos em t0, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ([Tabela 3](#)).

Apesar de para o *z-score* do peso e do IMC ([Tabela 3](#)), não ter sido encontrada uma interação significativa entre o tempo e os grupos, verificou-se um efeito principal do grupo significativo ($F=19,6$ e $F=12,39$ respetivamente, $p<0,001$ em ambas as variáveis), com diferenças estatisticamente significativas nas comparações *pairwise* entre os grupos A e C ($p<0,001$ em ambas as variáveis). Contudo, entre os grupos B e C, verificaram-se apenas diferenças no *z-score* do peso ($p=0,01$). Deste modo, o *z-score* do peso foi significativamente inferior no grupo C relativamente aos grupos A e B e o *z-score* do IMC foi inferior no grupo C relativamente ao grupo A.

Para o *z-score* da estatura verificou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos ($F=6,9$ e $F=11,66$ respetivamente, $p<0,001$). Como demonstrado na [Fig. 1A](#), no grupo A,

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e analíticas das crianças do sexo feminino com puberdade precoce central (PPC).

	Grupo A	Grupo B	Estatística
Nacionalidade			Teste de Fisher
Sim	2 (9,5)	0 (0)	$p=1,00$; $\varphi=0,18$.
Antecedentes Familiares de PPC			Teste de Fisher
Sim	8 (38,1)	4 (40)	$p=1,00$; $\varphi=-0,02$.
Antecedentes Pessoais			Teste de Fisher
Sim	4 (19)	4 (40)	$p=0,38$; $\varphi=-0,22$.
Alterações do desenvolvimento psicomotor	1 (25)	2 (50)	
Dislipidemia	0 (0)	1 (25)	
Excesso de peso	1 (25)	0 (0)	
Hipotireoidismo	0 (0)	1 (25)	
Obesidade	0 (0)	1 (25)	
Restrição de crescimento fetal	3 (75)	0 (0)	
Tipo de PPC			
Idiopática	20 (95,2)	10 (100)	
Secundária	1 (4,8)	0 (0)	Teste de Fisher
Quisto aracnóide	1 (100)		$p=1,00$; $\varphi=0,13$.
Doseamento de LH basal (UI/L)	2,2 (1,91) ^a	2,08 (2,38) ^a	$t=-0,16$; $p=0,88$; $d=-0,06$.
Teste de estimulação com GnRH			
Sim	8 (38,1)	1 (10)	Teste de Fisher
Pico de LH (UI/L)	22,32 (11,12) ^a	9,4 ^a	$p=0,21$; $\varphi=0,29$.
Ratio LH/FSH	1,73 (0,99) ^a	0,55 ^a	
Idade no início de sintomas (anos)	6,65 (0,96) ^a	6,57 (0,98) ^a	$t=-0,24$; $p=0,82$; $d=-0,09$.
Idade na 1ª Consulta (anos)	8,21 (0,63) ^a	8,48 (0,46) ^a	$t=1,23$; $p=0,23$; $d=0,47$.
Idade no início de tratamento (anos)	8,53 (0,71) ^a	-	-

Os resultados estão expressos em frequências absolutas e frequências relativas (n (%)) exceto os indicados. a – Resultados expressos em média \pm desvio-padrão; d – d de Cohen; FSH – *follicle-stimulating hormone*; GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento (n=21); Grupo B – meninas com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); LH – *Luteinizing hormone*; PPC – puberdade precoce central; t – estatística de teste-t; UI/L – unidade internacional por litro; φ – Phi.

Tabela 2. Diferenças entre momentos nos dados do crescimento e nos estádios de Tanner, no grupo A.

	t0	t1	t2	Estatística teste	Dimensão do efeito
Peso z-score	1,63 (0,8)	1,69 (0,72)	1,59 (0,67)	$F=1,46$; $p=0,25$	$\eta^2=0,07$
IMC z-score	1,21 (0,69)	1,36 (0,58)	1,38 (0,54)	$F=3,34$; $p=0,046$	$\eta^2=0,14$
Estatura z-score	1,54 (1,17)	1,44 (1,15)	1,31 (1,13)	$F=10,13$; $p=0,002$	$\eta^2=0,34$
Estatura corrigida z-score	1,91 (1,07)	1,81 (1,04)	1,68 (1,03)	$F=10,13$; $p=0,002$	$\eta^2=0,34$
VC (cm/ano)^b	8,99 (1,58)	6,48 (2,05)	5,31 (1,44)	$F=29,21$; $p<0,001$	$\eta^2=0,62$
IO z-score^c	2,38 (1,02)	-	2,06 (1,05)	$t=1,15$; $p=0,27$	$d=0,26$
IO-IC (anos)^c	2,04 (0,94)	-	1,62 (1,01)	$t=1,6$; $p=0,13$	$d=0,36$
EPA z-score^c	-0,44 (1,24)	-	-0,15 (1,19)	$t=-1,65$; $p=0,12$	$d=-0,37$
EPA corrigida z-score^c	-0,01 (1,06)	-	0,28 (0,91)	$t=-1,65$; $p=0,12$	$d=-0,37$
Estádio de Tanner M^c	3 (1) ^a	3 (1) ^a	3 (2) ^a	$\chi^2=4,2$; $p=0,12$	$w=0,11$
Estádio de Tanner P^c	2 (1) ^a	3 (1) ^a	3 (1) ^a	$\chi^2=15,55$; $p<0,001$	$w=0,39$

Resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão, exceto os indicados. a – resultados expressos em mediana e amplitude interquartil; b – valores indisponíveis em 2 crianças; c – valores indisponíveis em 1 criança; d – d de Cohen; EPA – estatura prevista em adulto; estádio de Tanner M – estádio de Tanner de desenvolvimento mamário; estádio de Tanner P – estádio de Tanner de pelo púbico; F – estatística de teste ANOVA; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRH (n=21); IMC – índice de massa corporal; IO – idade óssea; IO-IC – diferença entre IO e Idade cronológica (IC); t – estatística de teste-t; t0 – início do tratamento; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; VC – velocidade de crescimento; w – w de Kendall; χ^2 – teste de Friedman; η^2 – eta quadrado.

ocorreu uma diminuição do z-score da estatura nos primeiros 6 meses de tratamento ($p=0,073$), e posteriormente, até aos 12 meses ($p<0,001$); no grupo B houve uma ligeira descida nos primeiros 6 meses ($p=0,92$) com um posterior aumento após esta altura, com valores semelhantes a t0 aos 12 meses ($p=0,9$). No grupo C verificou-se um valor de z-score constante desde t0 a t2 ($p=1,00$). Nas comparações *pairwise*, verificaram-se ainda diferenças significativas no z-score em todos os momentos entre os grupos A e C

($p<0,001$) e entre os grupos B e C (em t0 e em t2 com $p=0,018$; em t1 $p=0,043$).

No z-score da estatura corrigida, constatou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos ($F=6,95$ e $F=18,64$ respetivamente, $p<0,001$). Na Fig. 1B, pode-se observar que a trajetória de cada um dos grupos foi semelhante à ilustrada na Fig. 1A.

Relativamente à VC constatou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos (Fig. 2; $F=16,22$, $p<0,001$). No grupo

Tabela 3. Diferenças entre os três grupos na idade em t0, z-score da EAF e crescimento ao longo do tempo.

		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Estatística teste	Dimensão do efeito	
Idade em t0 (anos)		8,53 (0,71)	8,48 (0,46)	8,52 (0,72)	F=0,02; p=0,98	$\eta^2=0,001$	
EAF z-score		-0,37 (0,85)	-0,63 (0,82)	-0,24 (0,62)	F=0,84; p=0,44	$\eta^2=0,03$	
		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Efeito de Interação	Efeito do Grupo	Efeito do Tempo
Peso z-score ^a	t0	1,63 (0,8)	1,2 (1,23)	0,14 (0,6)	F=1,37	F=19,6	F=1,47
	t1	1,69 (0,72)	1,22 (1,23)	0,13 (0,64)	p=0,26	p<0,001	p=0,24
	t2	1,59 (0,67)	0,98 (1,12)	0,19 (0,59)	$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,47$	$\eta^2=0,03$
IMC z-score ^a	t0	1,21 (0,69)	0,9 (1,01)	0,27 (0,72)	F=1,63	F=12,39	F=0,79
	t1	1,36 (0,58)	0,98 (0,95)	0,23 (0,72)	p=0,17	p<0,001	p=0,46
	t2	1,38 (0,54)	0,87 (0,83)	0,21 (0,72)	$\eta^2=0,07$	$\eta^2=0,36$	$\eta^2=0,02$
Estatura z-score ^a	t0	1,54 (1,17)	1,1 (1,3)	-0,14 (0,67)	F=6,9	F=11,66	F=0,89
	t1	1,44 (1,15)	1,02 (1,44)	-0,09 (0,65)	p<0,001	p<0,001	p=0,39
	t2	1,31 (1,13)	1,19 (1,5)	-0,1 (0,69)	$\eta^2=0,24$	$\eta^2=0,34$	$\eta^2=0,02$
Estatura corrigida z-score ^a	t0	1,91 (1,07)	1,89 (0,77)	0,1 (0,87)	F=6,95	F=18,64	F=0,85
	t1	1,81 (1,04)	1,81 (0,9)	0,15 (0,85)	p<0,001	p<0,001	p=0,4
	t2	1,68 (1,03)	1,98 (0,93)	0,14 (0,87)	$\eta^2=0,24$	$\eta^2=0,45$	$\eta^2=0,02$
VC (cm/ano) ^b	t0	8,99 (1,58)	6,73 (1,63)	5,29 (0,95)	F=16,22	F=7,69	F=7,52
	t1	6,48 (2,05)	5,6 (2,14)	5,63 (1,17)	p<0,001	p=0,001	p=0,001
	t2	5,31 (1,44)	7,15 (1,78)	5,78 (0,95)	$\eta^2=0,44$	$\eta^2=0,25$	$\eta^2=0,16$
IO z-score ^c	t0	2,38 (1,02)	2,1 (1)	-	F=1,19	F=0,006	F=0,003
	t2	2,06 (1,05)	2,39 (1,22)	-	p=0,29	p=0,94	p=0,96
					$\eta^2=0,05$	$\eta^2=0,00$	$\eta^2=0,00$
IO-IC (anos) ^c	t0	2,04 (0,94)	1,78 (0,93)	-	F=1,13	F=0,006	F=0,28
	t2	1,62 (1,01)	1,93 (1,16)	-	p=0,3	p=0,94	p=0,6
					$\eta^2=0,04$	$\eta^2=0,00$	$\eta^2=0,01$
EPA z-score ^c	t0	-0,44 (1,24)	-0,72 (1,6)	-	F=1,71	F=0,84	F=0,09
	t2	-0,15 (1,19)	-0,9 (1,79)	-	p=0,2	p=0,37	p=0,77
					$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,03$	$\eta^2=0,003$
EPA corrigida z-score ^c	t0	-0,01 (1,06)	0,14 (1,2)	-	F=1,71	F=0,04	F=0,09
	t2	0,28 (0,91)	-0,04 (1,26)	-	p=0,2	p=0,84	p=0,77
					$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,002$	$\eta^2=0,003$

Resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. EAF – estatura-alvo familiar; F – estatística de teste ANOVA; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; η^2 – eta quadrado; a – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B; b – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo A e 4 do grupo B; c – valores indisponíveis em 1 criança do grupo A e 3 do grupo B; EPA – estatura prevista em adulto; IMC – índice de massa corporal; IO – idade óssea; IO-IC – diferença entre IO e idade cronológica (IC); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; VC – velocidade de crescimento.

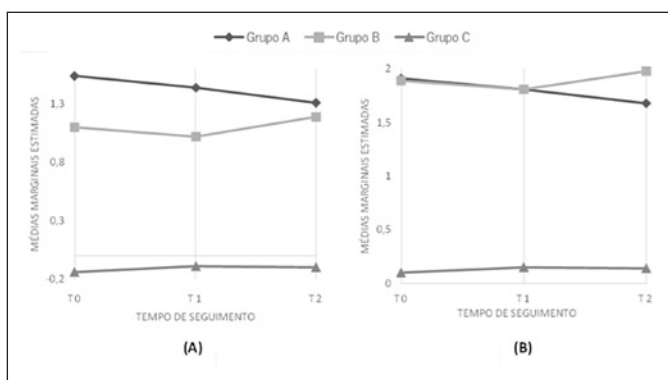


Figura 1. Evolução do z-score da estatura (A) e da estatura corrigida (B) ao longo do tempo em cada grupo.

Valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B. Grupo A – meninas com PPC que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à primeira consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento.

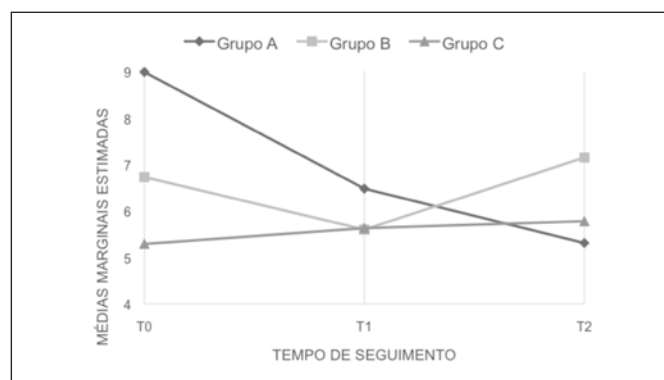


Figura 2. Evolução da velocidade de crescimento ao longo do tempo em cada grupo.

Valores indisponíveis em 2 crianças do grupo A e 4 do grupo B. Grupo A – meninas com PPC que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento.

A, houve uma diminuição acentuada desde t0 até t1 ($p<0,001$) que se manteve com menor amplitude até t2 ($p=0,007$). Nas comparações *pairwise*, a VC no grupo A em t0 foi significativamente superior à dos grupos B e C ($p=0,003$ e $p<0,001$, respetivamente), sem diferença significativa entre os grupos B e C ($p=0,092$). Em t1, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos ($p>0,05$), e em t2 objetivaram-se diferenças significativas apenas entre os grupos A e B ($p=0,013$).

No que diz respeito à IO-IC, *z-score* da IO, EPA e EPA corrigida, não foi encontrado um efeito de interação significativo, nem diferenças no que diz respeito ao tempo ou aos grupos.

No que concerne ao estadió de Tanner M (Tabela 4), em t0 verificamos uma percentagem de meninas superior à esperada no estadió 2, e uma percentagem inferior de meninas no estadió 4 no grupo A, demonstrando um estadió pubertário mais precoce no grupo A. No grupo B, não foram observadas diferenças significativas entre os três momentos no estadió de Tanner M ($p=0,14$), com a mediana (Mdn) a situar-se no estadió 2 (em t0 e t1: Mdn=2, AIQ (amplitude inter-quartil)=0,75; em t2: Mdn=2, AIQ=1). No estadió de Tanner P não houve diferenças significativas entre momentos ($p=0,06$), e os valores da mediana mostraram que em t2 se encontrava no estadió 3, sendo a mediana ligeiramente inferior em t0 e t1 (em t0 e t1: Mdn=2,5, AIQ=1; em t2: Mdn=3, AIQ=1,75).

Na Tabela 4 observa-se que em t0 houve diferenças significativas entre os grupos A e B no estadió de Tanner M ($F=8,3$, $p=0,03$), sendo que se verificou uma maior percentagem de meninas em estadió 2 no grupo B do que no grupo A. Em t1, também

se objetivaram diferenças significativas entre os grupos A e B no estadió de Tanner M ($F=8,53$, $p=0,02$), sendo que se observou uma maior percentagem de meninas em estadió 2 e menor percentagem em estadió 4 no grupo B do que no grupo A.

Das 21 meninas que realizaram tratamento, apenas uma criança reportou dor local durante a administração e outra referiu rubor.

Discussão

Os sinais de resposta clínica ao tratamento com GnRHa consistem na diminuição da VC, desaceleração da progressão da MO, e estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários.^{2,15,18,25}

Relativamente ao objetivo do tratamento com GnRHa, verificamos uma diminuição considerável da VC após 6 meses, e conseqüentemente, uma desaceleração do crescimento linear, com diminuição significativa do *z-score* da estatura até aos 12 meses. Por outro lado, embora tenha ocorrido uma diminuição do *z-score* da IO, esta não foi significativa a curto-prazo, com ausência do aumento da EPA. Ocorreu ainda estabilização do estadió de Tanner M, pelo que o tratamento parece ter sido eficaz em impedir a progressão de um dos sinais clínicos pubertários.

A idade média de início de tratamento foi de 8,5 anos, sendo concordante com o intervalo médio das idades noutros estudos (3,9-8,7 anos).^{26,27} No entanto, a idade média de início dos sintomas situou-se nos 6,7 anos, pelo que o início do tratamento com GnRHa só ocorreu em média mais de 1 ano após o diagnóstico, o

Tabela 4. Estadió de Tanner de desenvolvimento mamário e do pelo púbico em cada momento nos grupos A e B.

		Grupo A	Grupo B	Estatística
Tanner de desenvolvimento Mamário				
t0	Tanner 1	0 (0)	1 (10)	Teste de Fisher= 8,3; $p=0,03$; $\varphi_c=0,55$.
	Tanner 2	4 (19)	6 (60)	
	Tanner 3	11 (52,4)	3 (30)	
	Tanner 4	5 (23,8)	0 (0)	
	Tanner 5	1 (4,8)	0 (0)	
t1^a	Tanner 1	1 (4,8)	1 (12,5)	Teste de Fisher= 8,53; $p=0,02$; $\varphi_c=0,56$.
	Tanner 2	3 (14,3)	5 (62,5)	
	Tanner 3	9 (42,9)	2 (25)	
	Tanner 4	8 (38,1)	0 (0)	
t2^b	Tanner 1	1 (5)	0 (0)	Teste de Fisher= 5,75; $p=0,1$; $\varphi_c=0,44$.
	Tanner 2	6 (30)	6 (60)	
	Tanner 3	6 (30)	4 (40)	
	Tanner 4	7 (35)	0 (0)	
Tanner de Pêlo Púbico				
t0	Tanner 2	12 (57,1)	5 (50)	Teste de Fisher = 1,02; $p=0,67$; $\varphi_c=0,18$.
	Tanner 3	5 (23,8)	4 (40)	
	Tanner 4	4 (19)	1 (10)	
t1^a	Tanner 2	7 (33,3)	4 (50)	Teste de Fisher = 2,14; $p=0,41$; $\varphi_c=0,29$.
	Tanner 3	9 (42,9)	4 (50)	
	Tanner 4	5 (23,8)	0 (0)	
t2^b	Tanner 2	4 (20)	3 (30)	Teste de Fisher = 3,7; $p=0,28$; $\varphi_c=0,36$.
	Tanner 3	9 (45)	5 (50)	
	Tanner 4	7 (35)	1 (10)	
	Tanner 5	0 (0)	1 (10)	

Os resultados estão expressos em frequências absolutas e frequências relativas (n (%)). a – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B; b – valores indisponíveis em 1 criança do grupo A; Grupo A – crianças com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRHa (n=21); Grupo B – crianças com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento e no grupo B à 1ª consulta; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; φ_c – V de Cramer.

que pode comprometer a EF.^{4,15} Este atraso pode dever-se a inúmeros fatores, nomeadamente, pelas dificuldades administrativas no fornecimento da medicação até 2014, ao receio parental para o início do tratamento, ao atraso na identificação dos sinais pubertários por parte dos cuidadores ou dos profissionais de saúde, e ao atraso na referenciação hospitalar, entre outros. Apesar do aumento progressivo do número de crianças tratadas ao longo dos anos, o aumento mais expressivo ocorreu após 2019, coincidente com a pandemia COVID-19 e como relatado na literatura.²⁸

O presente estudo corrobora os dados de Carel *et al*, que demonstrou um aumento da VC média e do *z-score* da estatura ao diagnóstico, com uma VC de $9\pm 1,58$ cm/ano e um *z-score* da estatura de $1,54\pm 1,17$.²⁶ No entanto, e apesar do avanço da IO na nossa amostra ter sido de $2,04\pm 0,94$ anos, o *z-score* da EPA corrigida, ao contrário do esperado, foi de $-0,01\pm 1,06$, sendo assim muito semelhante à EAF. Postulamos que esta diferença se pode dever a uma dissociação entre o aumento das hormonas sexuais e o seu efeito na IO. Como sugerido por Zişin *et al*, é possível que a IO esteja menos avançada aquando do diagnóstico, o que contribui para o cálculo exagerado da EAP, através do método BP.⁴⁸

Em crianças com PPC a exposição precoce ao estradiol desencadeia a estimulação da secreção hipofisária de hormona do crescimento, provocando uma aceleração do crescimento linear, associada à aceleração da senescência da placa de crescimento, com consequente paragem precoce do crescimento.^{29,30} Deste modo, o tratamento com GnRHa tem como objetivo diminuir a secreção de estradiol. Neste estudo, observamos uma diminuição da VC para valores semelhantes a crianças pré-púberes ($6,48\pm 2,05$) após 6 meses de tratamento, sendo este achado consistente com outros estudos.³¹⁻³³ Com a manutenção da VC em valores pré-púberes, será expectável a obtenção de melhores resultados na EF.³⁴

Decorrente da diminuição da VC, verificou-se uma diminuição do *z-score* da estatura, sendo que esta foi significativa após 12 meses de tratamento, com uma desaceleração do crescimento linear. Analisamos ainda a estatura corrigida para a EAF que, apesar de ser uma medida correta para avaliação da estatura, é ainda pouco utilizada na maioria dos estudos.^{18,35} Após 12 meses de tratamento, o *z-score* da estatura corrigida diminuiu significativamente de $1,91\pm 1,07$ para $1,68\pm 1,03$. Desta forma, o *z-score* da estatura diminuiu, como esperado, para valores mais próximos da EAF, apoiando a hipótese da desaceleração da taxa de crescimento.³⁶

Na nossa amostra, antes de iniciar tratamento, o *z-score* do IMC das crianças com PPC ($1,21\pm 0,69$) era superior ao das crianças pré-púberes da mesma idade (grupo C), o que é consistente com a literatura.^{6,15,37,38} As meninas com obesidade tendem a iniciar a puberdade precocemente e a maturação sexual precoce tem sido associada ao aumento do IMC destas crianças.^{15,19} Durante o período de 12 meses de tratamento, houve um aumento significativo do *z-score* do IMC ($p=0,046$). No entanto, através da análise *pairwise*, podemos concluir que não existiram diferenças significativas entre cada um dos momentos (t0-t1, t1-t2, t0-t2). Relativamente a este paradigma, a literatura não é concordante, com alguns estudos a demonstrarem que o *z-score* do IMC parece aumentar durante o tratamento com GnRHa^{27,39}, enquanto outros não confirmam estes achados.^{15,40,41}

Após 12 meses de tratamento, apesar de constarmos a diminuição do *z-score* da IO e a IO-IC, estas não foram estatisticamente significativas. Como demonstrado por outros estudos, estes achados sugerem que, a curto prazo, o tratamento com GnRHa não parece ser capaz de abrandar significativamente a taxa de MO.⁴² Noutros estudos, a desaceleração do *z-score* da MO não parece acontecer antes do segundo semestre de tratamento, tendo

uma queda mais expressiva no segundo ano de tratamento.^{26,31,34,43} Além disso, os esteróides sexuais parecem continuar a ter efeito na MO, mesmo após ter ocorrido a sua supressão pelo tratamento, sendo que esse efeito pode estar associado ao atraso na redução dos níveis circulantes de *insulin-like growth factor-1*.^{32,43}

De forma semelhante ao reportado na literatura,⁴³⁻⁴⁵ o *z-score* da EPA melhorou após 12 meses, assim como a EPA corrigida ($-0,01\pm 1,06$ para $0,28\pm 0,91$), passando esta a ser superior à EAF.

Nas meninas sob GnRHa, verificou-se ainda estabilização do estadios de Tanner M após 6 e 12 meses, o que, de forma concordante com outros estudos, sugere eficácia do tratamento em impedir a progressão deste carácter sexual secundário.^{31,46} Este efeito poderá ser justificado pela supressão dos níveis séricos de estradiol.⁴³

No que diz respeito ao estadios de Tanner P, observou-se uma progressão significativa do mesmo. O estadios de Tanner P não parece representar um bom indicador de supressão do eixo HHG, uma vez que demonstra a continuação da normal adrenarca, pelo que o seu aumento não traduz falência terapêutica.^{2,15,17}

A inclusão de crianças pré-púberes sem PPC neste estudo constituiu uma vantagem, uma vez que permitiu comparar o crescimento de crianças com PPC com o crescimento considerado normal para crianças da mesma idade. Verificou-se que, durante o tempo de seguimento, as crianças com PPC apresentaram *z-score* da estatura e IMC superior às crianças sem PPC, o que é concordante com a literatura.^{3,6,15,26,37,38} A VC nas crianças do grupo C manteve-se constante ao longo do tempo, em valores adequados para meninas pré-púberes com 8 anos, que habitualmente se situa entre os $3,9-7,3$ cm/ano.²⁶ Estas apresentaram um crescimento linear constante, de acordo com um *z-score* da estatura aceitável para a EAF. A aceleração do crescimento, habitualmente, só ocorre com o início da puberdade, nomeadamente entre os estadios de Tanner M 2-3, atingindo um pico por volta dos 11,5 anos.²⁹

Nas crianças do grupo B, verificaram-se, ao longo do tempo, valores de VC semelhantes aos das meninas pré-púberes (grupo C) e o *z-score* da EPA manteve-se em valores próximos da EAF. O estadios de Tanner M permaneceu estável ao longo do tempo, com a maioria das crianças no estadios 2. Apesar de se encontrar uma maior percentagem de meninas neste estadios em t0 e t1 quando comparado com o grupo A, o facto de existir um valor inferior de VC em t0 e t1, um valor inferior de diferença entre IO-IC, e uma altura projetada sem tratamento concordante com a EAF, conduziu provavelmente a uma atitude expectante. Estes achados podem sugerir uma PPC lentamente progressiva.²⁶ Concordante com estes achados, não se constatou um avanço em mais de 2 anos da IO em relação à IC em ambos os momentos.⁴⁷ Observamos que a VC diminuiu acentuadamente no grupo A, enquanto que no grupo B se manteve constante e em t2 foi significativamente superior ao grupo A. Lanes *et al* descreveu resultados semelhantes ao comparar a VC entre um grupo de crianças sob tratamento e outro grupo de crianças sem tratamento com diagnóstico de PPC lentamente progressiva.¹³ Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros da MO (*z-score* da IO e IO-IC), assim como no *z-score* da EPA ao longo do tempo e entre os grupos A e B. A curto-prazo, não parece ter havido uma evolução da MO significativamente diferente nas crianças submetidas a tratamento das que não realizaram tratamento. As crianças com PPC lentamente progressiva e IO avançada parecem atingir uma EF adequada, mesmo sem tratamento.¹⁵ Deste modo, é importante manter seguimento clínico neste grupo de crianças pelo menos até aos 9 anos, dada a possibilidade do tratamento ter de ser iniciado no caso de a EPA diminuir consideravelmente.^{12,47} Este seguimento foi realizado no nosso estudo e não houve necessidade de iniciar

tratamento em nenhum caso.

Durante o tempo de seguimento, não registamos efeitos adversos graves pelo que a terapêutica GnRHa parece ser segura e bem tolerada.^{11,15,19}

São vários os estudos a avaliar a eficácia a longo-prazo do tratamento com GnRHa, nomeadamente até ao término do tratamento ou até ser atingida a EF. No entanto, são poucos os que se focam no efeito a curto-prazo do tratamento com GnRHa no crescimento linear, na MO e na evolução dos caracteres sexuais secundários, constituindo este um dos pontos fortes deste estudo. A demonstração da eficácia e boa tolerabilidade do tratamento com GnRH a curto prazo, permite o ajuste mais precoce da terapêutica em casos de não resposta clínica ou resposta sub-terapêutica. Além disso, pode contribuir também para capacitar os pacientes e suas famílias no processo de tomada de decisão, promovendo assim a adesão ao tratamento e manutenção do mesmo. Além disso, neste estudo foi ainda comparada a evolução destes parâmetros com crianças que não realizaram tratamento e crianças pré-púberes (grupo controlo).

Salientamos, contudo, algumas limitações deste estudo, nomeadamente de se tratar de um estudo unicêntrico e retrospectivo, o reduzido tamanho amostral, a utilização de duas formulações de GnRHa e o viés de seleção do grupo controlo, uma vez que, apesar de terem sido aplicados rigorosos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas crianças seguidas em consulta hospitalar por doença crónica. De ressaltar ainda que, apesar da avaliação da IO ser realizada por médicos pediatras especializados na área da Endocrinologia Pediátrica, a subjetividade inerente entre avaliadores (3 no total) pode ter condicionado os dados relativos a esta avaliação e respetivos resultados.

Conclusão

O tratamento com GnRHa foi eficaz em demonstrar uma desaceleração do crescimento linear a curto prazo. A VC diminuiu significativamente após 6 meses de tratamento para valores pré-púberes, semelhantes ao de crianças da mesma idade sem PPC, com consequente diminuição significativa do *z-score* da estatura após 12 meses de terapêutica. O tratamento foi ainda eficaz em impedir a progressão dos sinais clínicos de puberdade, tendo sido objetivada estabilização do estadió de Tanner M. No entanto, o tratamento com GnRHa não demonstrou diminuir significativamente a taxa de MO.

Neste estudo a terapêutica com GnRHa parece ser segura e bem tolerada.

Futuramente, sugere-se a ampliação deste estudo a outros centros, com o propósito de melhor compreender o panorama nacional do tratamento da PPC.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AC: Desenho do estudo, recolha de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

DA: Análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

SAM e AA: Avaliação, diagnóstico, tratamento e seguimento dos utentes e revisão do manuscrito.

MMG: Desenho do estudo, recolha dos dados, análise e interpretação dos dados, avaliação, diagnóstico, tratamento e seguimento dos utentes e revisão do manuscrito.

Todos os autores analisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

AC: Study design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the manuscript.

DA: Analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

SAM and AA: Assessment, diagnosis, treatment and follow-up of users and revision of the manuscript.

MMG: Study design, data collection, data analysis and interpretation, evaluation, diagnosis, treatment and follow-up of users and revision of the manuscript.

All the authors analyzed and approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

1. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2198–207.
2. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:357–72.
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:265–74.
4. Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity.* 2009;16:31–6.
5. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol.* 2021;9:542–55.
6. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2015;17:273–81.

7. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update.* 2001;7:292–302.
8. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137. doi: 10.1542/peds.2015-3732.
9. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, Ahmed-Mohamed L, Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Clinical data and basal gonadotropins in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocr Connect.* 2021;10:164–70.
10. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:805–25.
11. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:343–54.
12. Léger J, Carel JC. Central Precocious Puberty – Management and Long-term Outcomes. *Eur Endocrinol.* 2015;11:45–6.
13. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:759–66.
14. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc.* 2019;3:965–72.
15. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123:e752-62.
16. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Soliman N, Elsedfy H. Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin-Releasing Hormone analogs (GnRHs) for central precocious puberty: a brief review of literature. *Acta Biomed.* 2019;90:345–59.
17. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Exp Rev Endocrinol Metab.* 2019;14:123–30.
18. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LC, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:3073–87.
19. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 201;3301262.
20. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105–14.
21. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables - Esoterix Labcorp. 2021:52–55.
22. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol.* 1986; 37:119–21.
23. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423–41.
24. Fife-Schaw C. Levels of Measurement. In: Breakwel G, Hammond S, Fife-Schaw C, Smith J, editores. *Research Methods in Psychology.* 3rd ed. London: iSAGE; 2006.
25. Kendirci HNP, Agladioglu SY, Bas VN, Önder A, Çetinkaya S, Aycan Z. Evaluating the Efficacy of Treatment with a GnRH Analogue in Patients with Central Precocious Puberty. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:247386.
26. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update.* 2004;10:135–47.
27. Leite AL, Galo E, Antunes A, Robalo B, Amaral D, Espada F, et al. Do GnRH Agonists Really Increase Body Weight Gain? Evaluation of a Multicentric Portuguese Cohort of Patients With Central Precocious Puberty. *Front Pediatr.* 2022;10:816635.
28. Gnocchi M, D’Alvano T, Lattanzi C, Messina G, Petraroli M, Patianna VD, et al. Current evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on paediatric endocrine conditions. *Front Endocrinol.* 2022;13:913334.
29. Chulani VL, Gordon LP. Adolescent growth and development. *Primary Care.* 2014;41:465–87.
30. Jee YH, Baron J. The Biology of Stature. *J Pediatr.* 2016;173:32–8.
31. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1241–8.
32. Lee PA, Page JG. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 1989;114:321–4.
33. Hümmelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink RJ, Drop SL, Sippell WG. Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty. *Horm Metab Res.* 1992;24:122–6.
34. Glab E, Wikiera B, Bieniasz J, Barg E. The Influence of GnRH Analog Therapy on Growth in Central Precocious Puberty. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25:27–32.
35. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020;368:l6597.
36. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol.* 2004;61:626–34.
37. Arcari AJ, Gryngarten MG, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Bergadá I, et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:15.
38. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2017; 60:395–402.
39. Park J, Kim JH. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22:27–35.
40. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:190-5
41. Arani K, Heidari F. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Obesity in Girls. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13.
42. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:119–24.
43. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr.* 1992;121:634–40.
44. Chiocia E, Dati E, Baroncelli GI, Cassio A, Wasniewska M, Galluzzi F, et al. Central precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:583751. doi: 10.1100/2012/583751.
45. Jeon MJ, Choe JW, Chung HR, Kim JH. Short-term efficacy of 1-month and 3-month gonadotropin-releasing hormone agonist depots in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26:171–7.
46. Alaaraj N, Soliman AT, De Sanctis V, Hamed N, Alyafai F, Ahmed S, et al. Growth, bone maturation and ovarian size in girls with early and fast puberty (EFP) and effects of three years treatment with GnRH analogue (GnRHs). *Acta Biomed.* 2022;92: e2021333. doi: 10.23750/abm.v92i6.10809.
47. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000;137:819–25.
48. Ziqin L, Xiaohui L, Xiaobo C. Precocious Puberty in Boys: A Study Based on Five Years of Data from a Single Center in Northern China. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13:418–25.



Artigo Original

Metabolic Control and Cardiovascular Risk in Men and Women with Type 2 Diabetes Mellitus Living in a Low-Income Country



Luciana Corrêa Rodrigues ^a, Ângela Cristine Bersch-Ferreira ^b, Aline Marcadenti ^{a,c,*}

^a Graduate Program in Health Sciences (Cardiology) / Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Brasil

^b Department of Research / BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brasil

^c Hcor Research Institute, São Paulo, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2024-03-13

Accepted/Aceite: 2024-07-26

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Cardiovascular Diseases;
Diabetes Mellitus Tipo 2;
Metabolic Syndrome.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus, Type 2;
Doenças Cardiovasculares;
Síndrome Metabólica.

A B S T R A C T

Introduction: As data on cardiovascular risk and metabolic control by sex in multiethnic populations with type 2 diabetes mellitus living in low-income countries are scarce, this study aimed to evaluate these indicators in a sample of men and women with type 2 diabetes mellitus who use the Brazilian public health system.

Methods: This was a cross-sectional analysis of a national, multicenter, randomized clinical trial that included participants with type 2 diabetes mellitus aged >30 years. Sociodemographic, clinical, biochemical, anthropometric, and food intake data were collected. Logistic regression models adjusted for confounding factors were used to determine the association between metabolic control and sex.

Results: The study included 225 women and 146 men with a mean age of 60.6 ± 9.8 years and mean time since type 2 diabetes mellitus diagnosis of 11.48 ± 9.1 years. Men had a higher prevalence of a high cardiovascular risk than women (82.3% vs 45.9%, $p < 0.001$). After adjusting for age and physical activity levels, men had a reduced chance of having low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure levels within the normal range according to cardiovascular risk stratification (odds ratio [OR] 0.88, CI 95%: 0.82–0.95; $p < 0.01$ and OR 0.88, CI 95%: 0.79–0.97; $p = 0.01$). Women were more likely to have increased waist circumference than men (OR 1.13, CI 95% 1.07–1.19; $p < 0.01$).

Conclusion: This study revealed a difference in cardiovascular risk and metabolic control between the sexes in a multiethnic population with type 2 diabetes mellitus.

Controle Metabólico e Risco Cardiovascular em Homens e Mulheres com Diabetes Mellitus Tipo 2 Residentes em um País de Baixa Renda

R E S U M O

Introdução: Considerando que os dados referentes a risco cardiovascular e controle metabólico de acordo com o sexo em populações multiétnicas com diabetes mellitus tipo 2 residentes em países de baixa renda são escassos, este estudo teve como objetivo avaliar esses indicadores em uma amostra de homens e mulheres com diabetes mellitus tipo 2 usuários do sistema público de saúde brasileiro.

Métodos: Esta foi uma análise transversal com dados da linha de base de um ensaio clínico randomizado multicêntrico que incluiu participantes com diabetes mellitus tipo 2 e com idade >30 anos. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos, bioquímicos, antropométricos e de consumo alimentar. Modelos de regressão logística ajustados para fatores de confusão foram utilizados para determinar a associação entre controle metabólico e sexo.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: marcadenti.aline@gmail.com (Aline Marcadenti)

200 Desembargador Eliseu Guilherme Street, 8th floor

Vila Mariana, São Paulo - SP, Brazil, Zip code 04004-030

<https://doi.org/10.26497/ao240009>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Resultados: O estudo incluiu 225 mulheres e 146 homens com idade média de $60,6 \pm 9,8$ anos e tempo médio desde o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 de $11,48 \pm 9,1$ anos. Os homens apresentaram maior prevalência de risco cardiovascular elevado em comparação às mulheres (82,3% vs 45,9%, $p < 0,001$). Após ajuste para idade e níveis de atividade física, os homens tiveram uma chance reduzida de ter colesterol da lipoproteína de baixa densidade e níveis de pressão arterial dentro da faixa de normalidade de acordo com a estratificação de risco cardiovascular (*odds ratio* [OR] 0,88, IC 95%: 0,82–0,95; $p < 0,01$ e OR 0,88, IC 95%: 0,79–0,97; $p=0,01$). As mulheres foram mais propensas a ter circunferência da cintura aumentada do que os homens (OR 1,13, IC 95% 1,07–1,19; $p < 0,01$).

Conclusão: Este estudo revelou diferença no risco cardiovascular e no controle metabólico entre os sexos em uma população multiétnica com diabetes *mellitus* tipo 2.

Introduction

According to the International Diabetes Federation, the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been exponentially increasing, specialty in low-income countries and among individuals from lower socioeconomic backgrounds.¹ This disease is closely associated with a sedentary lifestyle and poor dietary habits, resulting in a spectrum of cardiometabolic changes related to overweight/obesity, hypertension, and dyslipidemia.² Consequently, the risk of cardiovascular events in individuals with T2DM is two–three times greater than that in individuals without the disease, irrespective of sex.^{1,3}

Although the overall risk of cardiovascular disease is higher in individuals with T2DM in the general population, this risk varies between men and women. Some studies indicate that women with T2DM have a significantly higher risk of cardiovascular events and mortality than men with T2DM.^{4,6} However, the factors contributing to this phenomenon are not yet fully understood,⁷ suggesting that they may be linked to different insulin sensitivities between sexes.⁸ Furthermore, women with T2DM appear to be more sensitive to coagulation and systemic inflammatory disorders than men with T2DM.⁹

In addition to sex-specific biological factors, environmental and modifiable risk factors have also been investigated.¹⁰ Access to healthcare services can be a determining factor,¹¹ as can considerations of race and ethnicity.¹² Women have a higher prevalence of suboptimal drug treatment for cardiovascular risk factors,^{13,14} leading to poorer glycemic, blood pressure, and lipid control,^{13,15} and a tendency towards a sedentary lifestyle.¹⁶ In contrast, they maintain a better diet quality¹⁷ and exhibit a lower prevalence of smoking than men.¹⁸ Furthermore, metabolic responses to certain drug classes seem to differ between sexes.¹⁹

Although the literature consistently highlights differences between men and women with T2DM in terms of cardiovascular risk and metabolic control, there are limited data on diverse mixed-race populations living in low-income countries and users of large public health systems, such as those in Brazil. Besides, most focusing only on glycemic control²⁰ and data about differences between men and women with T2DM regarding quality of diet are scarce. Therefore, considering the rich sociocultural diversity of Brazil, as well as the high racial miscegenation and different levels of access to healthcare, this study aimed primarily to evaluate the distribution of cardiovascular risk and prevalence of metabolic control in men and women diagnosed with T2DM users of the Brazilian Unified Health System across different regions of the country.

Material and Methods

Study Design and Participants

A cross-sectional study utilizing baseline data from a national multicenter randomized clinical trial (the NUGLIC study, Clini-

cal Trials ID NCT03793855) was conducted across three distinct regions of Brazil: the northeast, southeast, and south. The participants were recruited from endocrinology, cardiology, and nutrition outpatient clinics between May 2019 and September 2021.

Eligibility Criteria

The inclusion criteria were individuals who voluntarily participated, were diagnosed with T2DM in accordance with established guidelines,² exhibited a glycated hemoglobin (HbA1c) level of $\geq 7\%$ at the screening stage, and had not received nutritional counseling for a minimum of six months before the clinical trial. The exclusion criteria included type 1 diabetes mellitus; adult latent autoimmune diabetes mellitus; HbA1c $\geq 12\%$; severe neuropathy (evaluated according to medical records); chronic kidney disease requiring dialysis; diagnosed cancer with a life expectancy of less than 6 months; chemical dependency/alcoholism or use of antipsychotic drugs; autoimmune disease or chronic steroid use; gastroparesis; pregnancy; lactation; gestational diabetes; acute coronary syndrome events within the preceding 60 days; wheelchair dependence; extreme obesity (body mass index [BMI] ≥ 40 kg/m²); cognitive, neurological, or psychiatric conditions impeding study participation (at the discretion of the researcher); and concurrent participation in other clinical intervention studies. A convenience (non-probability) sampling method was used in the NUGLIC study.

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (CAEE number 53749321.5.0000.5333). All participants provided informed consent before participating in the study, which was conducted in strict adherence to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and Resolution 466/12 of the National Health Council of Brazil.

Procedures and Variables Evaluated

Following the execution of informed consent forms, the participants completed a standardized questionnaire that collected demographic, clinical, and lifestyle information. Socioeconomic and educational data were assessed according to the Brazilian Economic Classification Criteria.²¹ Physical activity levels were categorized using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) validated for the Brazilian population.²²

Body weight (kg) was measured with the participants barefoot and wearing minimal clothing. Height (in cm) was measured in the supine position, with both arms hanging freely at the sides of the body and palm-facing thighs. BMI (kg/m²) was calculated by dividing body weight by the square of height in meters. Waist circumference (cm) was measured with a precision of 0.1 cm, using a measuring tape

composed of resistant, inelastic, and flexible material, positioned at the midpoint between the lower edge of the costal arch and iliac crest in the midaxillary line. Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were assessed according to established guidelines²³ using an Omron HEM-705CP automatic blood pressure monitor (Kyoto Head Office, Japan). Laboratory tests were conducted according to techniques standardized by the reference clinical analysis laboratory of each research center or computed using specific mathematical formulas. The participants fasted for 12 h and refrained from alcohol consumption for 72 h prior to all analyses.

Food intake was evaluated using two 24-hour dietary recalls (24HR) administered during the initial visit and 15 days after inclusion in the study. Diet quality was assessed using the Modified Alternative Healthy Eating Index (mAHEI)²⁴ and all dietary data were recorded using dedicated software (Sistema Vivanda de Alimentação®, São Paulo, Brazil).

The American Heart Association (AHA) calculator²⁵ was used to determine cardiovascular risk. Participants were stratified into the following 10-year risk categories for atherosclerotic cardiovascular disease: low risk (< 5%), borderline risk (5.0%–7.4%), moderate risk (7.5%–19.9%), and high risk (\geq 20%). Metabolic control targets were identified as follows: HbA1c < 7%; BMI < 25 kg/m²; waist circumference < 90 cm for men and < 80 cm for women; total cholesterol < 200 mg/dL; serum triglycerides < 150 mg/dL; SBP/DBP < 140/90 mmHg for low, borderline, and moderate cardiovascular risk; < 130/80 mmHg for high cardiovascular risk; low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol < 100 mg/dL for low and borderline cardiovascular risk; < 70 mg/dL for moderate risk; and < 50 mg/dL for high cardiovascular risk; and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol > 50 mg/dL for women and > 40 mg/dL for men. Individuals with previous cardiovascular disease were automatically stratified at high risk.

Sample Calculation

In accordance with a study by Wright,¹⁴ wherein approximately 43% of women and 39% of men with T2DM exhibited at least one controlled cardiovascular risk factor (HbA1c, blood pressure, and lipid profile), approximately 380 participants were required to identify sex-related variations in this study.

Statistical Analysis

Participant characteristics, laboratory results, medication type, nutritional data, and metabolic control were presented as absolute and relative frequencies for categorical variables and as mean and standard deviation or median and quartiles for continuous variables. Fisher's exact test was used for comparisons between sexes and categorical variables. The t-test or Mann-Whitney test was used to compare continuous variables by sex, considering the data distribution. Logistic regression models were adjusted for comparisons between sexes and metabolic control data with *p*-values < 0.05 (LDL-cholesterol, waist circumference, and blood pressure), considering sex, age, and physical activity as explanatory variables. The significance level was set at 5%, and all statistical tests were conducted using the R software (R Core Team, 2021).

Results

The study included a total of 371 participants, consisting of 225 women and 146 men, with a mean age of 60.6 ± 9.8 years and a mean time since T2DM diagnosis of 11.4 ± 9.1 years. **Table 1** shows the characteristics of the volunteers. This indicates that

approximately 70% of women were classified as having lower socioeconomic strata and demonstrated higher physical activity levels. Moreover, women exhibit a higher prevalence of abdominal obesity and a lower prevalence of previous acute myocardial infarction (AMI) than men.

Tables 2 and 3 provide descriptions of the biometric and chemical variables, blood pressure, and medications used according to sex, respectively. Women displayed higher total cholesterol ($p = 0.02$) and HDL-cholesterol levels ($p < 0.001$) than men, whereas they had lower SBP ($p = 0.003$). Additionally, the proportion of women using antithrombotic medications was lower than that of men ($p < 0.001$), with no significant difference in the use of hypoglycemic agents by sex. Regarding diet quality, there was no discrepancy in the total mAHEI score between the two sexes (25.8 ± 7.9 for women, 26.5 ± 7.7 for men, $p = 0.45$). However, when assessing the individual components of the index, women exhibited a higher consumption of whole grains and a lower consumption of nuts/soy protein and alcohol (**Table 4**).

Table 5 presents the prevalence of metabolic control and cardiovascular risk according to sex. Men had a higher prevalence of high cardiovascular risk than women (82.3% vs 45.9%, $p < 0.001$). Furthermore, the proportion of women with LDL-cholesterol and blood pressure within the normal range, as per the cardiovascular risk stratification, was greater than that of men. Nevertheless, men had a higher prevalence of adequate waist circumference than women. After adjusting for age and physical activity levels, it was observed that men had a reduced likelihood of having LDL-cholesterol and blood pressure levels within the normal range, as per cardiovascular risk stratification (odds ratio [OR], 0.88, 95% confidence interval [CI] 95%: 0.82–0.95; $p < 0.01$; OR, 0.88, CI 95%: 0.79–0.97; $p = 0.01$). Conversely, women were more likely to have an increased waist circumference than men (OR, 1.13, CI 95%: 1.07–1.19; $p < 0.01$).

Discussion

The present study highlights significant disparities between sexes in the control of cardiovascular risk factors among Brazilian patients with T2DM. Our principal finding points to a higher risk of cardiovascular disease in men than in women, primarily because of the increased prevalence of prior AMI among men. Men also exhibited poorer management of SBP and LDL-cholesterol levels irrespective of age and physical activity level. This outcome aligns with expectations, as achieving the target levels for LDL-cholesterol and blood pressure is notably challenging for individuals categorized as having a high or very high cardiovascular risk. Failure to control these two risk factors translates to increased susceptibility to cardiovascular events.²⁶

Several factors may have accounted for these results. Limited access to medications and medical care in countries with lower socioeconomic development^{27,28} may contribute to these sex-based discrepancies. Additionally, men may exhibit inferior self-care management and adherence to treatment regimens compared with women.²⁹ Furthermore, AMI tends to be underdiagnosed in women with T2DM compared to their male counterparts,³⁰ which may have contributed to the significantly lower prevalence of prior cardiovascular disease among women in our study. This under-diagnosis also affects the mathematical estimation of cardiovascular risk.

The differences in insulin sensitivity between men and women may also play a role. Adult women are generally more insulin-sensitive than men and often require a greater adipose mass to develop T2DM, especially at younger ages.³¹ Dietary choices

Table 1. Baseline characteristics of study participants.

Variables	Women (n = 225)	Men (n = 146)	p-value
Age, in years, mean ± SD	59.76 ± 9.88 (n=225)	61.77 ± 9.46 (n=146)	0.05
Marital status, n/N (%)			
Single	55/225 (24.44%)	12/146 (8.22%)	<0.001
Common-law marriage	2/225 (0.89%)	12/146 (8.22%)	
Married	110/225 (48.89%)	105/146 (71.92%)	
Divorced	16/225 (7.11%)	11/146 (7.53%)	
Widower/widow	42/225 (18.67%)	6/146 (4.11%)	
Race; n/N (%)			
Asian	3/225 (1.33%)	2/146 (1.37%)	0.55
White	106/225 (47.11%)	74/146 (50.68%)	
Indigenous	3/225 (1.33%)	0/146 (0%)	
Black	56/225 (24.89%)	29/146 (19.86%)	
Pardo	57/225 (25.33%)	41/146 (28.08%)	
Average monthly family income (USD), n./N (%) *			
4245.00	1/225 (0.44%)	3/145 (2.07%)	<0.001
1889.00	2/225 (0.89%)	4/145 (2.76%)	
975.00	20/225 (8.89%)	22/145 (15.17%)	
540.00	45/225 (20%)	45/145 (31.03%)	
358.00	78/225 (34.67%)	47/145 (32.41%)	
129.00	79/225 (35.11%)	24/145 (16.55%)	
Education, n/N (%)			
Illiterate/ Incomplete elementary school	66/225 (29.33%)	36/145 (24.83%)	0.68
Complete elementary/Incomplete middle school	47/225 (20.89%)	30/145 (20.69%)	
Complete middle/Incomplete high school	41/225 (18.22%)	23/145 (15.86%)	
Complete high school/Incomplete higher education	55/225 (24.44%)	42/145 (28.97%)	
Complete higher education	16/225 (7.11%)	14/145 (9.66%)	
Smoking, n/N (%)			
Current smoker	15/225 (6.67%)	10/145 (6.9%)	<0.001
Past smoker	68/225 (30.22%)	73/145 (50.34%)	
Never smoked	142/225 (63.11%)	62/145 (42.76%)	
Excessive alcohol consumption, n/N (%)			
No	224/225 (99.56%)	135/145 (93.1%)	0.001
Yes	1/225 (0.44%)	10/145 (6.9%)	
Physical activity, n/N (%)			
Sedentary/Low activity level	177/225 (78.67%)	114/145 (78.62%)	0.044
Moderate activity level	34/225 (15.11%)	29/145 (20%)	
High activity level	14/225 (6.22%)	2/145 (1.38%)	
Time since diabetes mellitus diagnosis, in years, mean ± SD	11.45 ± 9.75 (n=225)	11.26 ± 8.04 (n=145)	0.54
Body mass index, in kg/m², mean ± SD	30.83 ± 4.83 (n=225)	29.56 ± 4.22 (n=145)	0.01
Waist circumference, in cm, mean ± SD	101.38 ± 11.37 (n=223)	105.75 ± 11.51 (n=143)	<0.001
Comorbidities, n/N (%)			
General obesity	127/225 (56.44%)	70/145 (48.28%)	0.14
Central obesity	217/223 (97.31%)	121/143 (84.62%)	<0.001
Hypertension	185/225 (82.22%)	117/145 (80.69%)	0.78
Dyslipidemia	134/225 (59.56%)	92/145 (63.45%)	0.51
Retinopathy	35/225 (15.56%)	17/145 (11.72%)	0.36
Amputation	1/225 (0.44%)	5/145 (3.45%)	0.036
Previous cardiovascular disease, n/N (%)			
Acute myocardial infarction	20/225 (8.89%)	49/145 (33.79%)	<0.001
Angina	15/225 (6.67%)	9/145 (6.21%)	1
Stroke	10/225 (4.44%)	10/145 (6.9%)	0.35
Heart failure	11/225 (4.89%)	6/145 (4.14%)	0.81

* 1 US\$ = 5.50 Brazilian Reals.

Table 2. Biometric and clinical variables of study participants according to sex.

Variables, mean ± SD	Women (n = 225)	Men (n = 146)	p-value
Total cholesterol, mg/dL	181.86 ± 40.74 (n=220)	173.19 ± 51.32 (n=142)	0.017
LDL-cholesterol, mg/dL	96.57 ± 34.82 (n=218)	90.39 ± 39.77 (n=139)	0.06
HDL-cholesterol, mg/dL	53.47 ± 16.7 (n=220)	46.3 ± 13.39 (n=141)	<0.001
VLDL-cholesterol, mg/dL	31.71 ± 17.7 (n=218)	37.62 ± 31.66 (n=141)	0.44
Non-HDL cholesterol, mg/dL	128.4 ± 39.16 (n=220)	126.52 ± 48.93 (n=141)	0.10
Serum triglycerides, mg/dL	158.57 ± 88.48 (n=218)	188.09 ± 158.28 (n=141)	0.55
Fasting glucose, mg/dL	163.77 ± 60.29 (n=220)	170.93 ± 56.6 (n=143)	<0.001
Glycated hemoglobin, %	8.69 ± 1.51 (n=222)	8.79 ± 1.46 (n=142)	0.79
Creatinine, mg/dL	0.88 ± 0.6 (n=220)	1.07 ± 0.28 (n=142)	0.35
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	78.32 ± 22.93 (n=220)	78.3 ± 22.84 (n=142)	0.47
Serum sodium, mEq/L	140.39 ± 2.67 (n=213)	140.19 ± 2.74 (n=136)	0.018
Urine sodium, mEq/L	101.18 ± 52.27 (n=192)	108.41 ± 57.74 (n=125)	0.47
Serum potassium, mEq/L	4.53 ± 0.42 (n=211)	5.02 ± 3.53 (n=134)	0.12
Urine potassium, mEq/L	46.79 ± 28.42 (n=184)	44.48 ± 27.52 (n=123)	0.44
Albuminuria, mg/g	23.4 ± 123.37 (n=184)	14.47 ± 50.02 (n=120)	0.27
Systolic blood pressure, mmHg	129.25 ± 20.68 (n=224)	135.74 ± 20.35 (n=145)	0.003
Diastolic blood pressure, mmHg	80.4 ± 11.38 (n=224)	80.9 ± 10.88 (n=145)	0.82

LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; VLDL: very low-density lipoprotein.

Table 3. Drugs in use according to sex.

Variables, mean ± SD	Women (n = 225)	Men (n = 146)	p-value
Medication, n/N (%)			
Lipid-lowering	133/225 (59.11%)	99/145 (68.28%)	0.08
Antihypertensive	184/225 (81.78%)	123/145 (84.83%)	0.48
Antithrombotic	65/225 (28.89%)	73/145 (50.34%)	<0.001
Hypoglycemic	221/225 (98.22%)	142/145 (97.93%)	1
Number of hypoglycemic medications			
0	4/225 (1.78%)	3/145 (2.07%)	0.97
1	64/225 (28.44%)	38/145 (26.21%)	
2	106/225 (47.11%)	71/145 (48.97%)	
≥ 3	51/225 (22.67%)	33/145 (22.76%)	
Type of hypoglycemic medications			
Sulfonylurea	76/225 (33.78%)	62/145 (42.76%)	0.10
Mitiglinide	4/225 (1.78%)	1/145 (0.69%)	0.65
Biguanide	192/225 (85.33%)	126/145 (86.9%)	0.76
Alpha-glucosidase inhibitors	1/225 (0.44%)	1/145 (0.69%)	1
Glitazone	7/225 (3.11%)	2/145 (1.38%)	0.49
Gliptins (DPP-4 inhibitors)	14/225 (6.22%)	10/145 (6.9%)	0.83
GLP-1 receptor analog	2/225 (0.89%)	0/145 (0%)	0.52
SGLT2 inhibitor	36/225 (16%)	20/145 (13.79%)	0.66
Insulin	102/225 (45.33%)	57/145 (39.31%)	0.28

DPP-4: dipeptidyl peptidase 4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SGLT2: sodium/glucose cotransporter 2.

Table 4. Diet quality assessment according to sex among study participants.

Variables, mean ± SD	Women (n = 225)	Men (n = 146)	p-value
Total mAHEI score	25.77 ± 7.92 (n=221)	26.48 ± 7.65 (n=143)	0.45
Ratio of fish/(meat + eggs)	0.3 ± 1.53 (n=221)	0.24 ± 1.44 (n=143)	0.54
Vegetables	2.8 ± 2.83 (n=221)	3.12 ± 3.14 (n=143)	0.55
Fried foods	8.63 ± 3.07 (n=221)	8.38 ± 3.05 (n=143)	0.09
Fruit	3.88 ± 3.24 (n=221)	4.2 ± 3.74 (n=143)	0.66
Whole grains	3.34 ± 3.93 (n=221)	2.48 ± 3.74 (n=143)	0.01
Nuts and soy protein	6.72 ± 4.36 (n=221)	7.7 ± 3.93 (n=143)	0.015
Alcohol	0.09 ± 0.95 (n=221)	0.36 ± 1.6 (n=143)	0.004

mAHEI: modified Alternative Healthy Eating Index.

Table 5. Prevalence of metabolic control and cardiovascular risk according to sex.

Variables	Women (n = 225)	Men (n = 146)	p-value
Glycemic control, n/N (%)	23/222 (10.36%)	11/142 (7.75%)	0.46
Lipid control, n/N (%)			
Total cholesterol	155/220 (70.45%)	104/142 (73.24%)	0.63
LDL-cholesterol	43/219 (19.63%)	7/141 (4.96%)	<0.001
HDL-cholesterol	118/220 (53.64%)	88/141 (62.41%)	0.10
Serum triglycerides	218/220 (99.09%)	142/142 (100%)	0.52
Anthropometric control, n/N (%)			
Body mass index	26/225 (11.56%)	16/145 (11.03%)	1
Waist circumference	6/223 (2.69%)	22/143 (15.38%)	<0.001
Blood pressure control, n/N (%)	119/222 (53.6%)	57/144 (39.58%)	0.01
Cardiovascular risk (n/N (%))			
Low	31/220 (14.09%)	1/141 (0.71%)	<0.001
Borderline	9/220 (4.09%)	7/141 (4.96%)	
Moderate	79/220 (35.91%)	17/141 (12.06%)	
High	101/220 (45.91%)	116/141 (82.27%)	

LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein.

may contribute to obesity differences between sexes, with women tending to consume higher-calorie foods, while men are more inclined to consume higher amounts of alcohol.³² Socioeconomic status is another contributing factor, particularly the relationship between lower socioeconomic classes (a predominant profile in our study sample) and abdominal obesity in women, which does not hold true for men.³³ Physically demanding, low-income jobs that expend higher energy levels may explain this phenomenon.³⁴

Estrogen, a key hormone, influences fat accumulation patterns, especially in the visceral adipose tissue. Estrogen exerts inhibitory effects on lipoprotein lipase activity and lipogenic gene expression.³⁵ It also suppresses lipolytic activity in gluteus-femoral subcutaneous adipose tissue and stimulates the expression of antilipolytic α 2A adrenergic receptors.³⁶ In our study, the mean age of women corresponded to the postmenopausal stage, during which lower estrogen levels contributed to greater accumulation of visceral fat.³⁷ This shift in fat distribution, coupled with lower estrogen levels, is independently associated with increased blood pressure, LDL-cholesterol levels, and elevated fasting glucose.³⁸ Additionally, a decrease in lean body mass linked to postmenopausal estrogen decline contributes to worsened metabolic control.³⁹

Our study has some limitations. We did not assess subclinical coronary disease using imaging methods, which could have led to an underestimation of asymptomatic AMI cases and classification of cardiovascular risk. Women-specific cardiovascular risk factors, such as preeclampsia and gestational diabetes, along with emerging factors, such as sleep apnea and low-grade inflammation, were not considered. Our methods for assessing dietary consumption relied on the participants' memories, introducing a potential recall bias. Furthermore, the original NUGLIC trial, from which our sample was drawn for this sub analysis, was not initially designed to address the specific research question proposed in this study. And finally, due to the convenience sampling method used in the NUGLIC study, our population might not be representative.

Conclusion

Differences in cardiovascular risk and metabolic control between sexes in this multiethnic population of patients with T2DM indicate a higher prevalence of elevated cardiovascular risk and a lower probability of achieving LDL-cholesterol and SBP targets

in men. Additional studies are warranted to confirm whether sociocultural, ethnic, and behavioral variables and access to health services could also account for our findings.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

LCR, ACB-F and AM: Designed the study protocol.

LCR: Collected the data.

LCR, ACB-F and AM: Analyzed the data.

All authors contributed to the drafting and revision of the manuscript. All authors have approved the final manuscript.

LCR, ACB-F e AM: Conceberam o protocolo do estudo.

LCR: Recolheu os dados.

LCR, ACB-F e AM: Analisaram os dados.

Todos os autores contribuíram para a redação e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final.

Responsabilidades Éticas

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

Fontes de Financiamento: Este trabalho foi financiado pelo Hcor como parte dos “Hospitais de Excelência a Serviço do SUS” em parceria com o “Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde” (PROADI-SUS) (NUPS: 25000.019226/2018-42 e 25000.182629/2020-41), e pela “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior” (CAPES).

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work was supported by Hcor as part of the “Hospitais de Excelência a Serviço do SUS,” in partnership with the “Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde” (PROADI-SUS) (NUPs: 25000.019226/2018-42 and 25000.182629/2020-41), and by the “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior” (CAPES).

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation;2021.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S1–284.
- Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:538–46.
- Toedebusch R, Belenchia A, Pulakat L. Diabetic cardiomyopathy: impact of biological sex on disease development and molecular signatures. *Front Physiol*. 2018; 9:453. doi: 10.3389/fphys.2018.00453
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excessive risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73–78.
- Heald AH, Stedman M, Laing I, Gibson M, Whyte M. Type 2 diabetes and mortality in females versus males in England: the Salford diabetes cohort. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2023;12:e0276.
- Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020;63:453–61.
- de Ritter R, de Jong M, Vos RC, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11:1.
- Ranucci M, Aloisio T, Di Dedda U, et al. Gender-based differences in platelet function and platelet reactivity to P2Y12 inhibitors. *PLoS One*. 2019; 14:e0225771. doi: 10.1371/journal.pone.0225771
- Zhao E, Crimmins EM. Mortality and morbidity in ageing men: Biology, lifestyle and environment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23:1285–1304. 1
- Shaikh M, Peters SA, Woodward M, Norton R, Jha V. Sex differences in utilisation of hospital care in a state sponsored health insurance programme providing access to free services in South India. *BMJ Glob Health*. 2018;3:e000859. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000859.
- Hassan S, Gujral UP, Quarells RC, Rhodes EC, Shah MK, Obi J, et al. Disparities in diabetes prevalence and management by race and ethnicity in the USA: defining a path forward. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:509–24. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00129-8.
- Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes: a population-based cohort study assessing sex disparities. *Circulation*. 2019;139:2742–53.
- Newman JD, Berger JS, Ladapo JA. Underuse of medications and lifestyle counseling to prevent cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:e75–e76.
- Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA, et al. Sex differences in the progression of metabolic risk factors in diabetes development. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e222070.
- Brugnara L, Murillo S, Novials A, Rojo-Martínez G, Soriguer F, Goday A, et al. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: a nationwide, population-based study. *PLoS One*. 2016;11:e0160959.
- Hiza HAB, Casavale KO, Guenther PM, Davis CA. Diet quality of Americans differs by age, sex, race/ethnicity, income, and education level. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:297–306. doi: 10.1016/j.jand.2012.08.011.
- Millett ERC, Peters SA, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247.
- Raparelli V, Elharram M, Moura CS, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H, et al. Sex differences in cardiovascular effectiveness of newer glucose-lowering drugs added to metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e012940.
- Duarte F, da Silva Moreira S, Almeida MD, de Souza Teles CA, Andrade CS, et al. Sex differences and correlates of poor glycaemic control in type 2 diabetes: a cross-sectional study in Brazil and Venezuela. *BMJ Open*. 2019;9:e023401. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023401.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Brazilian Economic Classification Criteria. [Accessed: 12/02/2022] Available at: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V. Questionário internacional de atividade física (ipaq): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2012;6:5–18.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116:516–658. doi: 10.36660/abc.20201238.
- Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012;126:2705–12. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.112.103234.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49–73.
- Joseph JJ, Deedwania P, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e722–e759
- Ozawa S, Shankar R, Leopold C, Orubu S. Access to medicines through health systems in low and middle income countries. *Health Policy Plan*. 2019;34:3.
- Cobo B, Cruz C, Dick PC. Gender and racial inequalities in the access to and the use of Brazilian health services. *Cien Saude Colet*. 2021;26:4021–32.
- Mahmoodi H, Jalalizad Nahand F, Shaghghi A, Shoostari S, Jafarabadi MA, Allahverdi-pour H. Gender based cognitive determinants of medication adherence in older adults with chronic conditions. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1733–1744.
- Martinez-Nadal G, Miro O, Matas A, Cepas P. An analysis based on sex & gender in the chest pain unit of an emergency department during the last 12 years. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:zuab020.122.
- Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:501–7.
- Kanter R, Caballero B. Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr*. 2012;3: 491–8.
- Anekwe CV, Jarrell AR, Townsend MJ, Gaudier GI, Hiserodt JM, Stanford FC. Socioeconomics of obesity. *Curr Obes Rep*. 2020;9:272–9.
- Devaux M, Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. *Eur J Public Health*. 2013;23:464–9.
- Steiner BM, Berry DC. The regulation of adipose tissue health by estrogens. *Front Endocrinol*. 2022;13:889923.
- Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha: implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1869–78.
- Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in body composition during the menopausal transition and relation to cardiovascular risk: a contemporary review. *Women’s Health Rep*. 2022; 3: 573–581.
- El Khoudary SR. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas*. 2017;104:44–53.
- Alabadi B, Civera M, De la Rosa A, Martínez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Low muscle mass is associated with poorer glycaemic control and higher oxidative stress in older patients with type 2 diabetes. *Nutrients*. 2023;15:3167.



Artigo Original

Graves Disease: 18 Years in a Pediatric Endocrinology Unit



Fábia Carvalho ^{a,*}, Sílvia Paredes ^b, Maria Miguel de Sá Gomes ^c, Ana Sofia Martins ^c,
Olinda Marques ^b, Ana Antunes ^c

^aDepartement of Pediatrics / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^bDepartement of Endocrinology / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^cPediatric Endocrinology Unit of Pediatric Departement / Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-07-06

Accepted/Aceite: 2024-08-12

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;

Graves Disease/diagnosis;

Graves Disease/drug therapy.

Palavras-chave:

Criança;

Doença de Graves/diagnóstico;

Doença de Graves/tratamento farmacológico.

A B S T R A C T

Introduction: Graves' disease (GD) is the first cause of hyperthyroidism in children. Choosing best treatment is challenging.

Our objective was to report the experience of a Pediatric Endocrinology Unit from the past 18 years in a Tertiary Hospital.

Methods: Retrospective study of GD patients diagnosed from January/2000 to April 2018. Results are expressed as mean and standard-deviation, p -values <0.05 considered significant.

Results: We found 21 patients, 19 girls, 38.0% diagnosed in the last two years. At diagnosis, mean age was 11.94 ± 3.50 years, 6 patients with ophthalmopathy and 6 were pre-pubertal. Five patients presented family history of thyroid disease. All patients received anty-thyroid drugs (ATD) as first treatment.

Mean time since diagnosis until thyroid stimulating hormone (TSH) normalization was higher for propylthiouracil (6.50 ± 0.71 months [$6.00-7.00$]) versus methimazole (4.39 ± 2.94 months [$0.81-10.00$]) - $p=0.049$. No adverse effects were reported with methimazole, one patient treated with propylthiouracil developed hepatitis.

Mean treatment duration was: PTU 40.60 ± 35.54 and MMI 28.90 ± 13.20 months; $p=0.282$; remission rate was 23.80%, similar for both ATD ($p=0.643$) and relapse rate was 25.00%. After TSH normalization, ATD maintenance mean time was: PTU 20.50 ± 2.10 and MMI 24.51 ± 14.00 months - $p=0.323$. Definitive treatment was used in 8 patients, RAI in 6; one patient needed a second dose and there were no adverse reactions. After surgery, one patient developed persistent hypoparathyroidism.

Conclusion: Despite a rapid achievement of euthyroidism, treatment duration was longer than reviewed in literature and only 23.80% of patients entered remission. Surgery and RAI were used as second line treatment options, with high rate of success and with only one reported case of adverse effects.

Doença de Graves na Pediatria: Casuística dos Últimos 18 Anos numa Unidade de Endocrinologia Pediátrica

R E S U M O

Introdução: A doença de Graves (DG) é a principal causa de hipertiroidismo em idade pediátrica. A escolha do tratamento mais adequado é ainda um desafio.

O presente estudo pretende avaliar a experiência dos últimos 18 anos de uma Unidade de Endocrinologia Pediátrica no tratamento e seguimento dos doentes pediátricos com DG.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes diagnosticados com DG entre janeiro de 2000 e abril de 2018. As variáveis em estudo foram analisadas estatisticamente e os resultados expressos em média, percentagens e desvio-padrão. O nível de significância estatística definido foi $<0,05$.

Resultados: Dos 21 doentes estudados, 19 eram do sexo feminino e 38,00% foram diagnosticados

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: fsgc_carvalho@hotmail.com (Fábia Susana Ginja de Carvalho)

Departement of Pediatrics, Hospital de Braga,

R. das Sete Fontes, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190025>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

nos últimos dois anos. A idade média ao diagnóstico foi 11,94±3,50 anos, 6 pacientes apresentavam oftalmopatia e 6 eram pré-púberes. Cinco pacientes tinham história familiar de patologia tiroideia. Todos foram medicados com anti-tiroideus (ATD) como tratamento de primeira linha.

O tempo médio desde o diagnóstico até à normalização da TSH foi superior para o propiltiouracilo (6,50±0,71 meses (6-7) versus metimazole 4,39±2,94 meses (0,81-10,0) - $p=0,049$). Não se registaram efeitos adversos com o metimazole, um paciente tratado com propiltiouracilo desenvolveu um quadro de hepatite.

A duração média do tratamento foi: propiltiouracilo 40,60±35,54 meses e metimazole 28,90±13,20 meses, $p=0,282$; a taxa de remissão foi 23,80%, semelhantes para ambos os fármacos ($p=0,643$) e a taxa recaída foi de 25,00%.

Após normalização da TSH, o tempo médio de manutenção dos ATD foi: propiltiouracilo 20,50±2,10 e metimazole 24,51±14,00 meses - $p=0,323$. Oito pacientes foram submetidos a tratamento definitivo, 6 deles a iodo; um paciente submetido a iodo necessitou de segunda dose, sem efeitos adversos. Após cirurgia, um paciente desenvolveu hipoparatiroidismo persistente.

Conclusão: Apesar de rapidamente se atingir o eutiroidismo, a duração de tratamento é superior ao encontrado na literatura e apenas 23,80% dos pacientes entraram em remissão. A terapêutica definitiva, utilizada como tratamento de segunda linha, apresentou uma elevada taxa de sucesso sem efeitos adversos com apenas um efeito adverso reportado.

Introduction

Graves' disease (GD) is the major cause of hyperthyroidism in children and adolescents with a reported incidence of 0.1 per 100 000 person/year in young children and 3 per 100 000 person/year during puberty (peak age of diagnosis between 11-15 years), with a female-to-male predominance (5-10:1).¹⁻⁴ In pediatric age the main clinical features associated with untreated or partially treated thyrotoxicosis are goiter, tachycardia, nervousness, hypertension, tremor, weight loss despite increased appetite, hyperactivity, irregular menses, ophthalmopathy, heat intolerance and diarrhea.^{2,5-7}

Thyrotropin receptor stimulating antibodies (TRABs) play an important role in GD's physiopathology by stimulation of the TSH receptor with consequent increase in thyroid hormone production and release and thyroid tissue growth.^{2,7}

The treatment of pediatric patients with GD is still a matter of controversy and a particular challenge in children under 5 years. In fact, the risks after radioactive iodine (RAI) and post-surgical complications are thought to be higher in those children but progressively declining when used in advanced ages.^{2,4} From all therapeutic options available such as anti-thyroid drugs (ATD), RAI and thyroidectomy, it is somehow consensual that all children should start treatment with ATD, unless there is some contraindication.^{2,3,8-10} Since 2010, methimazole (MMI) is the only ATD approved as first line choice in childhood, since FDA has contraindicated propylthiouracil (PTU) for the high risk of PTU-induced severe hepatitis.^{2,3,11} If remission is not achieved after a course of therapy with ATDs, then RAI or surgery should be considered. Alternatively, MMI therapy may be continued for long term or until the child is considered old enough for surgery or RAI.^{2,3,10} Considering RAI therapy, it is recommended that it should be administered in a single dose to render the patient hypothyroid. Poor remission rates have been described with lower doses which are also associated with higher risk of thyroid neoplasia. Recommended doses are usually >5.55 MBq/g and in large glands (50-80 g) 7.40-11.10 MBq/g. Before RAI administration thyroid volume should be evaluated by scintigraphy or ultrasonography.^{2,12,13}

Another controversial issue of GD's treatment in pediatric age is duration of ATD. Remission rates are lower (15%-30% vs 40%-60% in adults) despite more prolonged treatments (over 2 years) and relapse rates can be as high as 70%.^{1,3,10,14} Recent studies have been focusing on finding predictive factors that can correlate with a greater likelihood of remission. An older age, a greater body

mass index (BMI) at diagnosis, a smaller goiter size, a greater initial dosage, lower levels of TRABs and prolonged drug treatment have been identified as positive predictive factors of remission.^{1,9,15}

The purpose of the present descriptive study was to evaluate the long-term treatment outcome of GD patients followed in a Tertiary Hospital Pediatric Endocrinology Unit in the past 18 years.

Material and Methods

Between January 2000 and April 2018, 25 children and adolescents with GD were diagnosed in the Pediatric Endocrinology Unit of Hospital de Braga. All patients were younger than 18 years, with at least 6 months follow-up, independent of time of diagnosis. Two patients were excluded because they have lost follow-up and another 2 patients because they have not accomplished minimum follow-up time.

For the remaining 21 patients, a detailed personal history was documented including: gender, age, past medical history, age at diagnosis, pubertal stage at diagnosis, age at discharge and total follow-up time, as well as family medical history.

Anthropometric data (weight, height and BMI) before and after each treatment course was also recorded.

Measurements

Thyroid stimulating hormone (TSH), serum free T4 (FT4) and total T3 (T3) and TRABs were registered at diagnosis and after each treatment adjustment. Serum FT4 and T3 were measured by chemiluminescence technique, TSH by immunochemiluminometric assay and TRABs with immunoenzymatic assay.

Our lab reference ranges of serum parameters for euthyroid subjects used were (16): TSH in prepubertal children 0.60-5.50 $\mu\text{U/mL}$, in pubertal children 0.50-4.80 $\mu\text{U/mL}$; T3 2.00-6.00 pg/mL ; FT4 in prepubertal children 5.50-12.80 $\mu\text{g/dL}$, in pubertal children 4.90-13.00 $\mu\text{g/dL}$; TRABs negative <1 U/L, equivocal 1.10-1.50 U/L and positive >1.50 U/L.

Thyroid volume assessment was performed by ultrasonography and compared to reference values obtained in normal children. The formula used to obtain volume was: volume of each lobe (mL) = anteroposterior diameter (cm) x mediolateral diameter (cm) x craniocaudal diameter (cm) x 0.479, and both lobe volumes were summed.¹⁷

Anti-Thyroid Drug Treatment

About ATD treatment the authors included: first drug used, initial dosage, drug adverse effects, time since the initiation of treatment until normalization of T3, FT4 and TSH; total duration of ATD treatment, remission rate, disease-free time and disease's relapse.

Remission and Relapse

Those terms were defined according to most published series.^{2,14} Thus, "Remission" refers to disease-free time, without therapy, for 12 or more months and "Relapse" states to recurrence of disease after 12 months of ATD withdrawal.

Definitive Treatment

The authors reported the number of patients that were selected for definitive treatment, type of treatment (RAI or surgery), associated acute and chronic complications, including hypothyroidism with RAI. Individual RAI dose and thyroid volume were estimated from scintigraphy according to Allen's formula.¹²

Statistical Analysis

Results are expressed as numerical values (%) and mean±standard deviation (SD). Baseline and outcome variables were compared using Student's t-test for continuous variables with normal distribution, Mann-Whitney test for qualitative variables without normal distribution and χ^2 -test for categorical variables, with *p*-values <0.05 being considered significant.

The data collection was conducted according to the Hospital's Ethical Committee proceedings and the Declaration of Helsinki.

Results

Patient Characteristics

Twenty one patients were included, 19 female and 2 male (9.5:1 ratio), with a mean age at diagnosis of 11.90±3.50 years (4.00-16.00). The youngest patient was diagnosed at 4 years of age. The first diagnosis occurred in 2001 and the latest one was

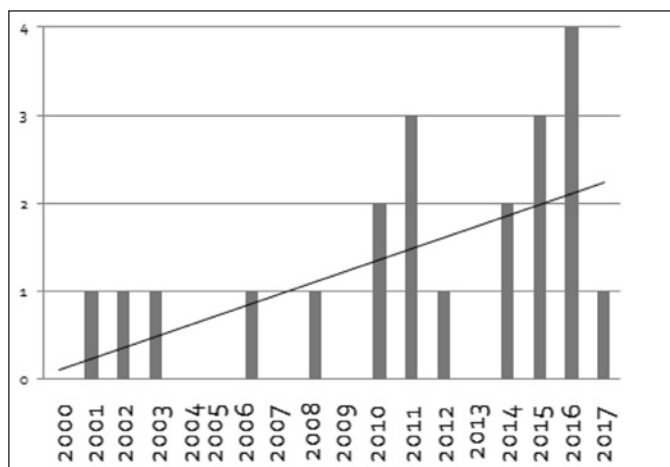


Figure 1. Number of diagnosis of GD in each year since January 2000 until April 2018.

The line represents the increasing tendency in the number of diagnosis through the years.

included in October 2017. The authors reported an increase in the number of diagnosis since 2010, with 38.00% of patients included in the last two years (Fig. 1). Six patients were prepubertal (28.06%) and 15 (71.40%) were pubertal at diagnosis.

Mean BMI at diagnosis was 19.50±2.90 kg/m² and at the moment of discharge or last consultation was 22.00±2.50 kg/m².

Family history of thyroid disease was present in 23.80% (n=5) patients, all of them female; two patients presented a relative with hypothyroidism, one had a mother with medullary thyroid carcinoma, another patient had three maternal relatives with toxic multinodular goiter (TMNG) and the last one presented history of GD in her mother and TMNG in her grandfather; 23.80% (n=5) had personal history of allergic disease and 19.00% (n=4) had another auto-immune disease (type 1 diabetes mellitus in two patients, idiopathic juvenile arthritis and Kawasaki disease).

Six patients (28.60%) presented Graves' ophthalmopathy at the moment of diagnosis.

Twelve patients still maintain follow-up in Pediatric Endocrinology Unit, the remain were discharged to adult's Unit, mean age 14.60±2.60 (10.40-17.20). Mean follow-up time after discharge was 6.00±4.50 years. Those that maintain follow-up have a mean follow-up time of 2.73±1.87 years.

Analytic and Ultrasonography Evaluation

All patients presented with overt hyperthyroidism at diagnosis (increased serum FT4 and/or T3 and suppressed TSH levels). Mean increase of serum FT4 levels was 7.7 times (range 0-35) from the basal levels and 2.1 times (range 0-5.7) for FT3. TRAbs titer was obtained at diagnosis in 67.00% of patients (n=14) and was positive in 85.70% of patients (n=12), mean 27.5 times (range 0-188) above maximum reference ranges. Anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies were measured in 85.70% of patients (n=18) and were positive in 88.90% (n=16) and 90.50% (n=19) of them, respectively.

Thyroid volumes were above 97th percentile for age and gender in all patients (median volume of 24.1±9.1 mL – range 9.2-41.5).

Treatment with Anti-Thyroid Drugs

All patients received ATD as first option treatment. PTU was first choice in 23.80% (n=5) of patients before 2010, after that all patients started treatment with MMI (71.40% - n=15). One patient, diagnosed in France, was initially treated with carbimazole, which is not available in Portugal. Only one patient was on "block and replace" therapy. Propranolol was administered in 42.80% (n=9) during the first few months.

Mean initial dose for PTU was 3.80±4.77 mg/kg (range 0,12-10.9) and for MMI was 0.32±0.11 mg/kg (range 0.18-0.50), according to most recent recommendations.²

There were no adverse effects reported with MMI. One patient treated with PTU developed severe hepatitis without liver failure and no need for transplantation.

Comparing PTU and MMI results, both presented similar outcomes except concerning time until TSH normalization which was significantly superior for PTU - *p*=0.049 (Table 1).

Reported remission rate was 23.80% (n=5) with a relapse rate of 25.00% (n=1) without significant differences between PTU and MMI (*p*=0.217). Three patients changed ATD and 38.00% (n=8) were proposed for definitive treatment. Five patients achieved remission: 2 remitted 12 months after discharge from Pediatric clinic (and they have been in remission for 43 and 15 months); 2

Table 1. Summary of comparison between PTU and MMI.

Variable	MMI	PTU	P
Time until TSH normalization (months)	4.4±2.9 (0.8-10.0)	6.5±0.7 (6.0-7.0)	<i>p</i> =0.049
Time until T3 and FT4 normalization (months)	3.3±2.9 (0.4-10.0)	3.0±1.4 (2.0-4.0)	<i>p</i> =0.844
Mean treatment duration (months)	28.9±13.2 (14.0-56.0)	40.6±35.5 (4.0-98.0)	<i>p</i> =0.280
Maintenance time of ATD after TSH normalization (months)	24.5±14.0 (6.0-54.0)	20.5±2.1 (19.0-22.0)	<i>p</i> =0.323
TRAbs titer after normalization of thyroid function	5.2±9.3 (0.0-24.7)	18.7	<i>p</i> =0.199

ATD - anti-thyroid drugs; TRAbs - thyrotropin receptor stimulating antibodies; MMI - methimazole; PTU - propylthiouracil.

remitted in pediatric age after first treatment, one after 98 months of therapeutic with PTU and is still on remission for 58 months and the other one remitted after 21 months of MMI treatment, maintaining remission for 20 months; the last one was initially treated with PTU for 29 months, changed to MMI, went on remission and one month later relapsed. Median time in remission was 20.00 months (1.00-58.00). The patient who initiated treatment with carbimazole after 25 months changed to PTU.

About 33.30% (n=7) of patients maintain treatment with ATD with a mean duration time of 22.90±9.00 months (14.00-36.00).

Definitive Treatment

In our cohort, 38.00% (n=8) patients were proposed for definitive treatment: 75.00% (n=6) were submitted to RAI and 25.00% (n=2) to surgery. Patients submitted to RAI presented no adverse reactions. One of them needed a second dose of RAI to achieve total suppression of thyroid function. Mean patient age at the moment of RAI therapy was 15.80±2.30 years (11.90-18.30), median thyroid volume estimated by scintigraphy was 36.00 g (20.00-80.00), median administered RAI dosage was 556.5 mBq (374.00-572.00), with median dose per thyroid volume of 12.90 mBq/g (5.60-27.90). The lowest dose was administered to the patient that needed a second course of RAI therapy which was also the one who had the larger thyroid volume. One patient submitted to RAI presented ophtalmopathy and was on corticotherapy before RAI; we found no exacerbation.

Mean time until achievement of hypothyroidism was 4.00±1.90 months (2.00-6.00).

One patient did a total thyroidectomy without complications and another one developed a persistent hypoparathyroidism after being submitted to a subtotal thyroidectomy.

All patients submitted to RAI therapy developed hypothyroidism and are under hormonal replacement therapy.

Discussion

In this 18-year retrospective study of management of pediatric GD, the patients' characteristics (gender and age at diagnosis) were similar to those found in the literature with a predominance of female pubertal patients. The follow-up included patients who transitioned to adult department.

One of the main conclusions the authors would like to emphasize is the increasing number of cases verified in the last decade. This was an important observation since we believe it has impaired some of the conclusions of this study. In fact, 47.60% (n=10) of the cohort had less than 4 years of follow-up so it would be less likely that they have reached remission by the time the study was performed. However, we have reported similar remission rates as in previous studies with larger cohorts (23.80% vs 33-64% in other series).^{3,4,14,18,19} Also it is well known that in pediatric population, remission rates increase with duration of ATDs treatment.

Hamburger demonstrated it in his study in 1985 involving 120 pediatric patients that were treated with ATD in one center.¹⁸ His results demonstrated that after 1 year of therapy with ATDs, 25% of patients were in remission; after 2 years, 26%; after 4 years, 37%; and after 4–10 years, 15%.^{10,14,18,20}

Despite increasing duration of therapy, we also verified in our cohort (mean treatment durations of 30 months, that can be as high as 98 months), very high relapse rates, sometimes reaching 50% demonstrating that a substantial proportion of patients will never achieve remission. We reported a relapse rate of 25% and we believe that it is lower than other reported studies probably because we have many patients requiring definitive treatment and our mean follow-up time is very short owing to the previously referred increasing number of recent diagnosis; 33.30% of our patients maintain ATDs for about 22.90 months.^{8,14,20,21} For the same reasons, we also have not reported long term remissions (more than 4 years) in this cohort (maximum of 58 months).¹⁹

The best treatment option for pediatric patients is still controversial and largely depends on the experience of the centers, accessibility to therapeutic options and parents and patient's informed opinion. Defenders of prolonged medical treatment with ATD advocate that it can restore the normal homeostasis of the hypothalamus – pituitary – thyroid and that patients can have periods free of medication.¹⁴ However, with prolonged therapy, poor adherence is enhanced, there is the need for frequent monitoring of thyroid function and the risk of adverse effects is highly increased, the last one especially worrisome in vulnerable patients like children. Although in our study ATDs were very well tolerated, with no adverse effects related to MMI, we reported one case of severe hepatitis with PTU before 2010. According to 2016 and 20188 guidelines and all the reported results, in our center MMI was the first-line treatment in all patients since 2010.

In this cohort 38.00% of patients were proposed for definitive treatment, the majority of them performed RAI therapy and we had a high rate of success. In fact, until now, we have not reported any side effects and the only patient that needed a second RAI dose had a large thyroid volume (80 g) and was submitted to a first dose of 131-I near the lowest recommended of more than 5.55 mBq/g.² We have been using RAI therapy for 14 years and there are no reported cases of thyroid neoplasia or other tumors. There is some concern that 131-I may aggravate pre-existing ophtalmopathy and some centers avoid its use. In our limited experience, like other studies have stated, we used prophylactic corticosteroid treatment simultaneously with RAI administration to prevent worsening of previous mild ophtalmopathy.^{22,23} RAI therapy's goal is to achieve hypothyroidism, which usually occurs within 2-4 months, with 40% of patients being hypothyroid by the second month and more than 80% by the fourth month. In our cohort 60% of patients achieved hypothyroidism by the end of the third month and initiated T4 replacement treatment.^{2,24}

Most studies advocate that thyroidectomy must be performed by an high-volume thyroid surgeon so that the surgical risk can be

minimized.^{2,20,25} Since 2011, our patients have access to an expert team, fact that we consider the justification for the very low rates of complications associated with the surgery in our center. One of our patients developed a permanent hypoparathyroidism after a subtotal thyroidectomy that was not performed by our team of surgeons.

Our study has several limitations, some of them have already been appointed previously. The main one was the short follow-up time due to the increasing number of cases diagnosed in the last decade. Thus we were unable to determine predictive factors of ATD's response, remission and relapse. We believe that more studies are needed in this area in order to standardize treatment options between centers so that results could be compared and the management of pediatric patients with GD could be optimized.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

All authors contributed substantially to the conception or design of the work; acquisition, analysis and interpretation of data, participated in the writing and critical review of the work.

Todos autores contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do trabalho; aquisição, análise e interpretação dos dados, participaram na redação e revisão crítica do trabalho.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Gastaldi R, Poggi E, Mussa A, Weber G, Vigone MC, Salerno M, et al. Graves Disease in Children: Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies as Remission Markers. *J Pediatr*. 164:1189–1194.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.047
- Burch HB, Cooper DS, Ross DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-21. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017;27:1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx
- Marques O, Antunes A, João M. Endocrinologia, Diabetes y Nutrición Treatment of Graves' disease in children. SEEN; 2018. [accessed May 2022] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.014>
- Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31:159–65. doi: 10.1515/jpem-2017-0394.
- Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol*. 1993;128:230–4.
- Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22:263–77.
- Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:1247-57. doi: 10.1007/s40618-016-0477-x.
- Kaguelidou F, Claude J, Juliane C. Graves' Disease in Childhood : Advances in Management with Antithyroid Drug Therapy. *Horm Res*. 2009;71:310-7. doi: 10.1159/000223414.
- Liu LIN, Lu H, Liu Y, Liu C, Xun C. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med*. 2016;11:1453-8. doi: 10.3892/etm.2016.3058.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-86. doi: 10.1159/000490384.
- Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014:10. doi: 10.1186/1687-9856-2014-10.
- Vieira LDO, Kubo R, Sapienza MT, Willegaingon J, Chammas MC, Coura-filho GB, et al. Correlação entre volume tireoidiano determinado pelo método de ultrassonografia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:696-700. doi:10.1590/S0004-27302011000900005
- West JD, Cheetham TD, Dane C, Natarajan A, West JD, Dane C, et al. Should radioiodine be the first-line treatment for paediatric Graves' disease? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:797-804. doi: 10.1515/jpem-2014-0176.
- Léger J, Carel J. Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. 2017;59–67. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R59-R67. doi: 10.1530/EJE-16-0938.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P LJ. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3817–26.
- Laboratory Corporation of America® Holdings. Expected values & S.I. Unit Conversion Tables. Chicago: LCA; 2017.
- Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:231-7. doi: 10.1093/ajcn/79.2.231.
- Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:1019–24.
- Gjikopulli A, Tomori S, Kollçaku L, Hoxha P, Grimci L, Ylli Z. Graves' disease in Albanian children. *Curr Health Sci J*. 2014;40:190-4. doi: 10.12865/CHSJ.40.03.06.
- Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27:1131-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0342.
- Okawa ER, Grant FD, Smith JR. Pediatric Graves' disease: decisions regarding therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:442-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000241.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-8. doi: 10.1056/NEJM199801083380201.
- Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, et al. Lower

- dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1333-7. doi: 10.1210/jc.2009-2130.
24. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid.* 2013;23:620-5. doi: 10.1089/thy.2012.0258.
25. Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N, Nagahama M, Ito K. Surgical treatment of Graves' disease in children. *Thyroid.* 2004;14:447-52. doi: 10.1089/105072504323150769.



Artigo Original

Alterações Cutâneas Associadas a Diabetes *Mellitus* numa Enfermaria de Medicina Interna



Maria José Guimarães ^{a,*}, Regina Caldas ^a, Filipa Almeida ^a, Ana Paula Vieira ^a, Sofia Caridade ^b, Celeste Brito ^a

^a Serviço de Dermatologia e Venereologia / Hospital de Braga, Braga, Portugal

^b Serviço de Medicina Interna / Hospital de Braga, Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-05-10

Accepted/Aceite: 2024-08-07

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes *Mellitus*, Tipo 1/complicações;
Diabetes *Mellitus*, Tipo 2/complicações;
Doenças da Pele/etiologia.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1/complications;
Diabetes Mellitus, Type 2/complications;
Skin Diseases/etiology.

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* é considerada a epidemia do mundo moderno e pode levar a complicações como neuropatia, nefropatia e retinopatia. Além destas, também a pele pode estar afetada. Embora frequentemente negligenciadas, as alterações cutâneas relacionadas com a diabetes podem afetar uma percentagem significativa de doentes. Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de diferentes alterações cutâneas em doentes diabéticos hospitalizados.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional analítico, transversal prospetivo conduzido numa enfermaria de Medicina Interna, em que foram incluídos indivíduos diabéticos, adultos, admitidos entre março e outubro de 2018.

Resultados: Foram estudados 125 doentes, 50,4% dos quais do sexo masculino, com uma idade média de 75,5 anos. A duração média da diabetes dos doentes foi de aproximadamente 14 anos, 56% estavam medicados com antidiabéticos orais e 68% apresentava um bom controlo metabólico. Na amostra estudada, 85,6% dos doentes apresentava algum tipo de manifestação cutânea. Os diagnósticos mais prevalentes, por ordem decrescente, foram as infeções fúngicas (60,8% dos doentes), xerose (48,4%), dermatopatia diabética (20%) e o pé diabético (9,6%). Não se observaram associações estatisticamente significativas entre as manifestações cutâneas e o tempo de duração da diabetes, tipo de tratamento dirigido à mesma ou com o controlo metabólico, embora os doentes com dermatopatia diabética apresentem um valor significativamente superior de hemoglobina glicada.

Conclusão: As alterações cutâneas são uma complicação muito prevalente dos doentes diabéticos. É importante reconhecer e tratar precocemente estas alterações, para um melhor e mais integrado seguimento destes doentes.

Cutaneous Disorders Associated to Diabetes Mellitus in an Internal Medicine Ward

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes mellitus is considered the epidemic of the modern world and can, over time, lead to complications such as neuropathy, nephropathy and retinopathy. In addition to these, the skin may also be affected. Although often neglected, diabetes-related skin disorders can affect a significant proportion of patients. This study aims to determine the prevalence of different skin disorders in diabetic in-patients.

Methods: A prospective analytical observational cross-sectional study was conducted in a medical ward with adult diabetic patients admitted from March to October 2018.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mjcnhaguimaraes@gmail.com (Maria José Guimarães)

Rua da Gafa, 125, 4485-491 Vila do Conde, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200029>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Results: The sample included 125 patients, of which 50.4% were males, with a mean age of 75.5 years. The mean duration of diabetes was approximately 14 years, 56% of patients were taking oral antidiabetic drugs and 68% had a good metabolic control. In the sample studied, 85.6% of patients had some type of cutaneous manifestation. The most prevalent diagnoses, in descending order, were fungal infections (60.8% of patients), xerosis cutis (48.4%), diabetic dermopathy (20%) and diabetic foot ulcer (9.6%). No statistically significant associations were observed between the cutaneous manifestations and the duration of diabetes, the type of treatment directed to it or the metabolic control, although patients with diabetic dermopathy have a statistically significant higher value of glycated hemoglobin.

Conclusion: Cutaneous disorders are a very prevalent complication of diabetes. It is important to recognize and early treat these disorders for a better and more integrated follow-up of these patients.

Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é considerada a epidemia do mundo moderno. No ano de 2014, segundo a World Health Organization, a prevalência estimada de DM seria 8,5% da população mundial adulta, cerca do dobro relativamente ao ano de 1980, o que reflete o aumento dos fatores de risco associados, como o excesso de peso e obesidade.¹ Em Portugal, a prevalência estimada na população entre os 20 e 79 anos foi de 13,3% em 2015, segundo o Observatório Nacional da Diabetes.²

Além da elevada prevalência, é uma doença associada a morbilidade e mortalidade importantes, com um impacto económico substancial.¹ Em Portugal, a DM constitui uma das principais causas de morte, principalmente por estar associada a um risco substancialmente aumentado de doença coronária e acidente vascular cerebral.²

A DM, especialmente se mal controlada, pode, ao longo do tempo, levar a importantes lesões em órgãos como o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos periféricos.¹ Além destes, também a pele pode estar afetada, tal como demonstraram trabalhos como o de Demirseren *et al*, em que tal ocorria em mais de 75% dos doentes.³ Embora frequentemente negligenciadas, as alterações cutâneas relacionadas com a DM podem preceder o diagnóstico de DM ou indicar uma síndrome hereditária ou adquirida associada com a DM.⁴ Adicionalmente algumas manifestações cutâneas podem ser indicativas de complicações extracutâneas, como neuropatia ou vasculopatia.⁴

As alterações cutâneas nos doentes diabéticos incluem um vasto espectro de manifestações. Destas, algumas são associadas especificamente ou classicamente a DM, como é o caso da dermatopatia diabética (DD), necrobiose lipídica diabética (NLD), dermatopatia bolhosa diabética (DBD) ou granuloma anular (GA), embora este último ocorra muitas vezes espontaneamente ou associado a outro tipo de patologias.^{5,6} Dentro destas, a DD é descrita como a alteração cutânea específica mais comum em doentes diabéticos e corresponde a máculas acastanhadas, assintomáticas, na região pré-tibial.⁷⁻⁹ À semelhança destas, as lesões de NLD também se localizam na região pré-tibial bilateralmente e caracterizam-se por placas de centro atrófico e bordos eritematosos infiltrados.^{7,10} O granuloma anular manifesta-se como pápulas ou nódulos subcutâneos organizados de forma circular, com crescimento centrífugo e clareamento central, mas, ao contrário da NLD, sem atrofia central.^{11,12} Por fim, a DBD caracteriza-se por bolhas com conteúdo seroso, de aparecimento espontâneo, nos membros inferiores bilateralmente.^{10,11}

Outro tipo de alterações cutâneas associadas aos diabéticos são as relacionadas com complicações da doença.^{5,6} Enquadra-se, neste grupo, a síndrome do pé diabético cuja etiologia se relaciona com a existência de neuropatia e vasculopatia.^{11,12}

Existe ainda outro tipo de alterações cutâneas, não específi-

cas de DM, mas cuja prevalência poderá estar aumentada nestes doentes, como é o caso das infeções bacterianas ou fúngicas e da xerose.^{5,6} Embora não específicas, estas são as alterações cutâneas mais prevalentes em doentes diabéticos.¹⁰ Efetivamente, as infeções cutâneas são o maior grupo de patologia cutânea que afeta os doentes diabéticos.¹⁰ Os doentes que sofrem de DM, especialmente se mal controlada, tem uma suscetibilidade aumentada para infeções bacterianas ou fúngicas.¹¹ Além da maior incidência, as infeções nestes doentes têm tendência a ser mais graves e com mais complicações associadas.¹²

Existe, portanto, um vasto espectro de lesões cutâneas associadas a DM, que são frequentemente subdiagnosticadas.⁵ Estas podem levar a complicações, aumentando a probabilidade de infeções tendo a pele como porta de entrada.¹³ O seu reconhecimento e orientação atempados podem evitar complicações e diminuir a morbilidade e mortalidade nestes doentes.^{14,15}

Assim, este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de diferentes alterações cutâneas em doentes com DM, tais como as acima referidas. Como objetivos secundários, definiu-se determinar a existência de relação entre o controlo glicémico, duração da diabetes e tipo de terapêutica com as alterações cutâneas observadas.

Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional analítico, transversal prospetivo, conduzido na enfermaria da ala 4C do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Braga entre os meses de março a outubro de 2018. O estudo decorreu segundo os princípios da Declaração de Helsínquia e foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Braga (parecer nº 32_2018). Foi obtido um Consentimento Informado escrito por parte de todos os participantes.

Foi incluída no estudo uma amostra de 125 indivíduos adultos com diagnóstico de DM que aceitaram participar no estudo e que estiveram internados na enfermaria mencionada no período de recolha de dados.

Após os doentes terem sido informados da natureza facultativa, anónima e confidencial da participação no estudo, dos seus objetivos, da ausência de riscos associados e de assinarem um termo de consentimento informado, foram colhidos os dados do processo clínico dos participantes. As informações recolhidas incluíram sexo, idade, tipo e duração de DM, tipo de tratamento antidiabético (insulina/ outros antidiabéticos/sem tratamento farmacológico), último valor da HbA1C (no máximo, com um intervalo de 3 meses), tendo-se considerado com bom controlo metabólico, doentes com um valor $\leq 7\%$. Para além disso foi realizada uma avaliação cuidadosa do tegumento cutâneo de todos os participantes, excluindo a observação das mucosas oral ou genital, durante o internamento, no sentido de estabelecer clinicamente se existiam

alterações que pudessem estar relacionadas com a DM, como a DD, NLD, GA, DBD, pé diabético, xerose ou infeções cutâneas. O diagnóstico dermatológico foi exclusivamente clínico.

A análise descritiva dos dados recolhidos foi realizada utilizando o *software* estatístico “IBM SPSS Statistics 25”. Para determinar as diferenças entre os grupos de doentes descritos foi realizado teste de Qui-quadrado. Foram ainda realizados testes de Mann-Whitney para verificar se existiam diferenças nos valores da HbA1C ou duração da DM entre grupos de doentes com e sem as alterações cutâneas mais prevalentes. Diferenças com um valor de P inferior a 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas.

Resultados

Caracterização da Amostra

A **Tabela 1** ilustra de uma forma sucinta a caracterização demográfica da amostra. Da sua análise, verifica-se que durante o período de recolha dos dados, foram avaliados 125 doentes, dos quais 50,4% (N=63) eram do sexo masculino e 49,6% (N=62) do sexo feminino. A média de idades dos doentes estudados foi de 75,5 anos, mediana de 79 anos, desvio padrão de 12,3 anos (29 – 99 anos). A grande maioria dos doentes tinha DM tipo 2 (N=122 doentes, correspondendo a 97,6%), dois doentes eram diabéticos tipo 1 (1,6%) e houve ainda um doente que desenvolveu diabetes após pancreatite.

Tabela 1. Caracterização demográfica e clinico-laboratorial dos 125 doentes que compõe a amostra.

	N	%
Total	125	
Homens	63	50,4
Mulheres	62	49,6
Idades (anos)		
Média	75,5	
Mediana	79	
Mínimo	29	
Máximo	99	
Tipo DM		
Tipo 1	2	1,6
Tipo 2	122	97,6
Outros	1	0,8
Duração DM (anos)		
Média	13,8	
Mediana	11	
Mínima	0 (DM inaugural)	
Máxima	40	
HbA1C (%)		
Média	6,85	
Mediana	6,5	
Mínima	4,90	
Máxima	14,10	
< 7%	85	68
≥ 7%	40	32
Tratamento		
Sem fármacos	11	8,8
Insulina	44	35,2
Outros Antidiabéticos	70	56

A duração média da DM dos doentes foi de 13 anos e 10 meses (0 – 40 anos), com uma mediana de 11 anos. A HbA1C média dos doentes foi de 6,85%, mediana de 6,5%, desvio padrão de 1,53% (4,9% – 14,1%), sendo que 68% (N=85) apresentavam um bom controlo metabólico, com HbA1C menor ou igual a 7% e 32% (N=40) HbA1C superior a 7%.

Relativamente ao tratamento dirigido à DM, 35,2% dos doentes (N=44) encontrava-se a fazer insulina, 56% (N=70) estava medicado com outros antidiabéticos e 11 doentes (8,8%) não fazia qualquer fármaco dirigido à diabetes.

Na amostra de doentes estudada, 85,6% (107 doentes) apresentava algum tipo de manifestação cutânea, dentro das acima mencionadas, sendo que apenas 18 doentes (14,4%) não apresentavam qualquer tipo de alteração e 56% dos doentes (70 doentes) apresentava mais que uma manifestação cutânea. O número total de diagnósticos de alterações cutâneas foi de 213, com uma média de 1,7 diagnósticos por doente.

A **Tabela 2** resume a caracterização do grupo de doentes com alterações cutâneas. Destes, 49,5% eram do sexo masculino (N=53) e 50,5% do sexo feminino (N=54). A média de idades foi de 76,4 anos, com uma mediana de 80 anos. Tal como na amostra total de doentes, a grande maioria tinha DM tipo 2 (97,2%, correspondendo a 104 doentes), dois doentes eram diabéticos tipo 1 (1,9%) e um doente desenvolveu DM após pancreatite (0,9%). A duração média da diabetes dos doentes foi de 14 anos e um mês,

Tabela 2. Caracterização demográfica e clinico-laboratorial dos 107 doentes que apresentam alterações cutâneas.

	N	%
Total	107	
Homens	53	49,5
Mulheres	54	50,5
Idades (anos)		
Média	76,4	
Mediana	80	
Mínimo	29	
Máximo	99	
Tipo DM		
Tipo 1	2	1,9
Tipo 2	104	97,2
Outros	1	0,9
Duração DM (anos)		
Média	14,1	
Mediana	11	
Mínima	0 (DM inaugural)	
Máxima	40	
HbA1C (%)		
Média	6,9	
Mediana	6,6	
Mínima	4,90	
Máxima	14,10	
< 7%	72	67,3
≥ 7%	35	32,7
Tratamento		
Sem fármacos	9	8,4
Insulina	42	39,3
Outros Antidiabéticos	56	52,3

com uma mediana de 11 anos e uma variação entre os 0 (DM inaugural) e os 40 anos. A HbA1C oscilou entre os 4,9% e os 14,1%, com uma média de 6,9% e uma mediana de 6,6%, sendo que 67,3% dos doentes tinha a sua DM controlada (N=72 doentes) e 32,7% apresentava um mau controlo metabólico (N=35). No que respeita ao tratamento dirigido à DM, de entre estes doentes, 42 (39,3%) encontravam-se sob terapêutica com inulina, 56 (52,3%) faziam outros antidiabéticos e 9 (8,4%) não fazia qualquer medicamento dirigido à DM.

Lesões Cutâneas nos Doentes

Pela análise da Tabela 3, verifica-se que a maioria dos diagnósticos foi de patologia infecciosa cutânea (n=109; 51,1% dos diagnósticos), nomeadamente infeções fúngicas (n=106; 49,7% dos diagnósticos). Dentro destas, destaca-se a onicomicose, com 63 doentes (50,4% dos doentes) a manifestarem sinais de infeção fúngica, sobretudo das unhas dos pés. Segue-se a *tinea pedis*, encontrada em 35 doentes (28%) e a candidíase cutânea, com oito casos (6,4% dos doentes). Relativamente às infeções bacterianas, estas foram em menor número, apenas 3 (dois casos de dermo-hipodermite bacterianas e um caso de impetigo).

Tabela 3. Distribuição das diferentes alterações cutâneas, com o respetivo código ICD-10, em número absoluto e percentagem de doentes, considerando os 125 doentes da amostra.

ICD-10	Diagnóstico dermatológico	Número de doentes	Percentagem
L85.3	Xerose	61	48,8
E11.62	Dermopatia diabética	25	20
E11.621	Pé diabético	12	9,6
E11.620	Necrobiose lipoidica	5	4
L92.0	Granuloma anular	1	0,8
B35.1	Onicomicose	63	50,4
B35.3	<i>Tinea pedis</i>	35	28
B37.2	Candidiase	8	6,4
L03.11	Derma-hipodermite bacterianas	2	1,6
L01.0	Impetigo	1	0,8

Dentro das situações não infecciosas, a mais prevalente foi a xerose, com quase metade dos doentes estudados a demonstrarem esta alteração (48,4% - 61 doentes). Relativamente aos diagnósticos classicamente associados à DM, destaca-se a dermatopatia diabética, a afetar 20% dos doentes (25 indivíduos) e o pé diabético, diagnosticado em 12 indivíduos (9,6%). Os restantes diagnósticos como a necrobiose lipídica diabética e o granuloma anular tiveram uma expressão mais reduzida (4% e 0,8%, respetivamente) e não se observou nenhum caso de dermatopatia bolhosa diabética na amostra.

Em relação ao controlo metabólico, pode observar-se na Fig. 1, a distribuição dos diagnósticos mais prevalentes, de acordo com a HbA1C. Da análise da figura, verifica-se que dentro dos doentes com controlo metabólico inadequado, uma maior percentagem apresenta alterações cutâneas, relativamente aos doentes com diabetes controlada (87,5% versus 84,7% respetivamente), no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p>0,05$). Relativamente aos diagnósticos dermatológicos, constatamos que todos, com exceção das infeções fúngicas, apresentaram uma prevalência superior nos doentes com um controlo metabólico inadequado. De acordo com o teste de Mann-Whitney, a mediana da HbA1C dos doentes com dermatopatia diabética é superior à dos

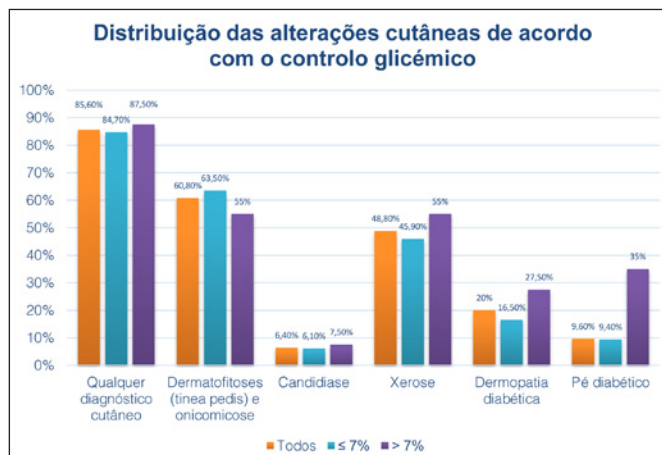


Figura 1. Distribuição dos diagnósticos mais prevalentes de acordo com o controlo metabólico.

As percentagens foram calculadas considerando na coluna “todos” os 125 doentes da amostra, na coluna “≤ 7%”, o nº total de doentes com controlo glicémico (85) e na coluna “> 7%” – o nº de doentes com glicemias não controladas (40).

doentes sem esta alteração cutânea ($U=926$, $p=0,045$). Relativamente aos restantes diagnósticos, não se encontraram outras associações estatisticamente significativas.

Relativamente ao tipo de terapêutica dirigida à DM, pode observar-se na Fig. 2, a distribuição dos mesmos diagnósticos acima referidos de acordo com o tipo de tratamento para a DM no momento imediatamente anterior ao internamento. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a frequência das diferentes alterações e o tipo de tratamento realizado, embora a percentagem de doentes insulino-tratados atingida pelas diversas manifestações cutâneas seja, de uma forma geral, superior. De notar ainda a maior percentagem de infeções fúngicas em doentes sem tratamento dirigido à DM, embora esta associação não tenha atingido significância estatística.

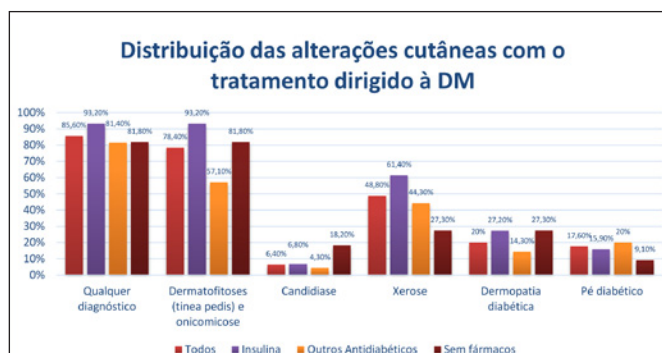


Figura 2. Distribuição dos diagnósticos mais prevalentes de acordo com o tipo de tratamento dirigido à DM.

As percentagens foram calculadas considerando na coluna “todos” os 125 doentes da amostra, na coluna “insulina”, os 44 doentes sob insulina, na coluna “outros antidiabéticos”, os 70 doentes sob outros antidiabéticos e na coluna “sem fármacos”, os 11 doentes que não faziam medicação dirigida à DM.

Foi realizado o teste de Mann-Whitney para determinar se existiam diferenças entre a duração da DM entre os diferentes grupos de alterações cutâneas, no entanto nenhum dos resultados obtidos para qualquer um dos diagnósticos foi estatisticamente significativo.

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que 85,6% dos doentes apresentavam algum tipo de manifestação cutânea que se poderia associar à DM, o que vem de acordo com o descrito na literatura, em que se estima que estas estejam presentes em 30% dos doentes numa fase inicial, chegando até 100% dos doentes numa fase mais avançada da doença.¹⁶

Dentro das alterações cutâneas encontradas, as mais comuns são as infeções, particularmente de origem fúngica, tal como ocorre noutros trabalhos, como é o caso do estudo de Wambier.¹⁷ Dentro destas, a *tinea pedis* e onicomicose assumem especial relevância afetando mais de metade dos doentes observados, tal como ocorre no trabalho de Galdeano e de Foss.^{16,18}

Estudos mostram que um mau controlo metabólico condiciona uma maior prevalência de infeções, assim como quadros mais severos, mais resistentes ao tratamento e mais recorrentes.¹⁶ No entanto, o presente trabalho não demonstra esta relação, o que provavelmente poderá estar relacionado com o facto do grupo com mau controlo metabólico incluir um número reduzido de doentes (menos de metade dos doentes metabolicamente controlados).

A candidíase foi a segunda infeção cutânea mais prevalente e parece estar mais relacionada com doença metabolicamente mal controlada, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Isto está de acordo com os achados de Galdeano e Foss, embora neste estudo a percentagem de doentes atingidos seja inferior a qualquer um destes trabalhos.^{16,18} Uma possível explicação para este facto é a metodologia deste trabalho ter incluído somente a inspeção do tegumento cutâneo, excluindo as mucosas, o que poderá ter contribuído para deixar candidíases da mucosa oral e genital de fora do estudo.

Relativamente às infeções bacterianas, estas foram encontradas numa percentagem reduzida de doentes, o que provavelmente se ficou a dever à metodologia deste estudo incluir uma observação pontual do doente aquando do internamento no serviço de Medicina Interna (muitos destes doentes sob antibioterapia por outro tipo de infeções nomeadamente urinárias e respiratórias), sobrevalorizando, portanto, infeções tendencialmente mais crónicas, como as fúngicas. Já as infeções bacterianas, classicamente mais agudas, tendem a ser subcontabilizadas em estudos como este, que consideram a prevalência pontual e não a incidência de patologia num determinado período de tempo.

Depois das micoses, a xerose foi a alteração mais encontrada, afetando 48,8% dos doentes, havendo uma tendência para afetar mais os doentes tratados com insulina e com mau controlo glicémico, embora estas diferenças não tenham atingido significância estatística. Outros trabalhos demonstram também percentagens semelhantes, como é o caso de Goyal *et al*, em que 44% dos doentes observados apresentavam xerose.¹⁴ Pensa-se que esta alteração nos doentes diabéticos possa estar associada a fatores como a disautonomia e microangiopatia, características de muitos destes doentes.¹⁷

O quarto diagnóstico mais prevalente foi a dermopatia diabética, afetando 20% dos doentes. Esta manifestação cutânea está mais descrita em doentes com DM de maior duração e controlo inadequado da glicemia.¹⁴ Este estudo vem mostrar precisamente que doentes com este diagnóstico apresentam valores mais altos de HbA1C. Postula-se que a DD possa estar relacionada com outras complicações da DM, como retinopatia, neuropatia e arteriopatia.¹⁶

Como principal limitação deste estudo, de referir o facto de o diagnóstico das diferentes alterações cutâneas ter assentado na observação clínica, não se procedendo à confirmação histológica, o que pode ter condicionado uma menor precisão nos resultados.

Contudo, esta foi uma metodologia seguida também em outros estudos semelhantes, como o de Galdeano *et al*.¹⁶ Uma adicional potencial fonte de viés relaciona-se com as comorbilidades dos doentes diabéticos, que poderão contribuir também para algumas das alterações cutâneas encontradas, podendo funcionar como fatores confundidores, sobretudo relativamente a patologias não específicas de DM.

Outra limitação já referida, prende-se com o facto de ter sido avaliado exclusivamente o tegumento cutâneo, excluindo a avaliação das mucosas genital e oral, o que poderá ter contribuído para uma subcontabilização dos casos de candidíase. Também a observação dos doentes num único momento, aquando do internamento, contribuiu para a subvalorização de patologia mais aguda, como o caso das dermo-hipodermite, uma vez que considera a prevalência pontual.

O facto de alguns grupos de doentes ser reduzido, como é o exemplo dos doentes metabolicamente mal controlados, condicionou também a obtenção de resultados estatisticamente significativos no que toca à relação das alterações cutâneas com fatores relacionados com a DM. Também o reduzido número de doentes com cada uma das patologias individuais condicionou a obtenção de resultados estatisticamente significativos que permitissem estabelecer relação entre estas patologias e controlo glicémico, tipo de tratamento ou duração da DM. Assim, considera-se que um estudo mais abrangente ou com um maior tempo de *follow-up* poderia ser vantajoso no sentido em que permitiria uma amostra mais alargada. Adicionalmente, um trabalho futuro que considere um grupo de controlo de doentes não diabéticos poderá ser interessante, no sentido em que possibilitaria demonstrar a associação de maior prevalência das diferentes patologias cutâneas estudadas com a DM.

Apesar destas limitações, o objetivo primário do estudo, que era descrever e determinar a prevalência de diferentes alterações cutâneas em doentes com DM internados no Serviço de Medicina Interna, foi alcançado. Este estudo vem demonstrar que estas alterações são muito prevalentes na população diabética e devem ser consideradas na sua avaliação e abordagem.

Conclusão

As alterações cutâneas são uma complicação muito prevalente dos doentes com DM, que afeta a sua qualidade de vida e pode predispor a outras complicações, nomeadamente representar uma porta de entrada de infeções que classicamente, nestes doentes, assumem proporções mais graves. Assim, é importante reconhecer e tratar precocemente estas alterações, assim como reforçar a barreira cutânea, para um melhor e mais integrado seguimento deste tipo complexo de doentes.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Todos autores contribuíram substancialmente para a conceção ou desenho do trabalho; aquisição, análise e interpretação dos dados, participaram na redação e revisão crítica do trabalho.

All authors contributed substantially to the conception or design of the work; acquisition, analysis and interpretation of data, participated in the writing and critical review of the work.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Roglic G, World Health Organization, editores. Global report on diabetes. Geneva:WHO; 2016..
- Correia LG, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, editores. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2016. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2016..
- Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, Arpacı D, Arman A, Metin A, et al. Relationship Between Skin Diseases and Extracutaneous Complications of Diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 750 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:65–70. doi: 10.1007/s40257-013-0048-2.
- Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*. 2006;24:237–46.
- Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:63.
- Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract*. 2006;15:427–30.
- Mendes AL, Miot HA, Haddad Junior V, Universidade Estadual Paulista «Júlio de Mesquita Filho», Brazil, Universidade Estadual Paulista «Júlio de Mesquita Filho», Brazil. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol* 2017;92:8–20.
- Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:447–51.
- Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 1998;37:113-5. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00273.x.
- Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes*. 2015;33:40–8.
- Sreedevi C, Car N, Pavlic-Renar I. Dermatologic lesions in diabetes mellitus. *Diabetol Croat*. 2002;31:147–59.
- Gkogkolou P, Böhm M. Skin disorders in diabetes mellitus: CME-Article. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:847–64.
- Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:541–53.
- Raina S, Kaushal S, Mahajan V, Sharma N, Goyal A. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol*. 2010;55:39.
- Inamadar A, Palit A, Devarmani S, Rangunatha S, Anitha B. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol*. 2011;56:152.
- Galdeano F, Zaccaria S, Parra V, Giannini ME, Salomón S. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: clinical meaning. *Dermatol Argent*. 2013;16:117–21.
- Wambier CG, Takada MH, Foss-Freitas MC, Frade MC, Foss MC, Foss NT. Effects of metabolic control on cutaneous findings in diabetes mellitus. *Braz J Intern Med*. 2014;1:11-19. doi:10.15743/rbmi.2014.0002
- Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Dermatoses em pacientes com diabetes mellitus. *Rev Saúde Pública*. 2005;39:677–82.



Artigo Original

Carcinoma Medular da Tireoide: Estudo Observacional Retrospectivo



Joana Silva ^{a,*}, Ana Margarida Silva ^a, Carlos Zagalo ^{b,c}

^a Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa Portugal

^b CiiEM (Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz), Lisboa, Portugal

^c Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO), Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-04-17

Accepted/Aceite: 2024-05-07

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Carcinoma Medular/cirurgia;
Carcinoma Medular/diagnóstico;
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2a/cirurgia;
Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2a/diagnóstico;
Neoplasias da Tireoide/cirurgia;
Neoplasias da Tireoide/diagnóstico.

Keywords:

Carcinoma, Medullary/diagnosis;
Carcinoma, Medullary/surgery;
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/diagnosis;
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a/surgery;
Thyroid Neoplasms/diagnosis;
Thyroid Neoplasms/surgery.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joanasilva_74@hotmail.com (Joana Correia Silva)

Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal

R E S U M O

Introdução: O carcinoma medular da tireoide (CMT) é uma neoplasia rara, formada a partir das células parafoliculares secretoras de calcitonina. Representa 2%-5% dos cânceros da tireoide. O diagnóstico representa um enorme desafio, sendo essencial realizar uma abordagem geral tendo em consideração diversos fatores nomeadamente, os níveis de biomarcadores como a calcitonina e o CEA, a extensão tumoral, a presença de metástases locais e à distância, a idade de apresentação e o sexo. O tratamento de eleição é a tiroidectomia total com resseção ganglionar, pois permite obter uma maior taxa de sobrevida. Este estudo teve como objetivo analisar as características clínicas, fatores de prognóstico e tratamento de doentes com CMT.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com análise descritiva transversal baseado em processos clínicos de doentes diagnosticados com CMT no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil no período compreendido entre 2017 e 2022. Os doentes foram selecionados a partir da codificação ICD-10 através do código C73 correspondente a neoplasia da glândula tireoide. Foram incluídos nesta casuística um total de 29 doentes.

Resultados: Dos 29 doentes avaliados, 31% (N = 9) são do sexo masculino e 69% (N = 20) do sexo feminino, sendo que a média de idades foi de 57,03 (± 13,42) anos. Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico, tendo-se verificado melhoria laboratorial com diminuição dos valores de calcitonina e de CEA sérico após a resseção do tumor. Dezoito doentes (62,1%) apresentavam metástases ganglionares e em sete doentes (24,1%) identificaram-se metástases à distância. Doentes com estágio IV representam a maioria dos casos observados. Os nossos resultados mostraram que 27,6% dos doentes (N=8) apresentaram recidiva tumoral após a cirurgia inicial, sendo o tempo médio de *follow-up* 2,9 anos.

Conclusão: O CMT é um tumor raro, que representa um enorme desafio tanto no diagnóstico como no tratamento. Os resultados que obtivemos refletem estes desafios e corroboram os dados descritos na literatura e apresentados por diversos autores. Numa perspetiva futura, são necessários mais estudos a longo prazo, a fim de consumir as novas técnicas e melhor entender a influência dos vários fatores na evolução do CMT.

Medullary Thyroid Carcinoma: Retrospective Observational Study

A B S T R A C T

Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine malignancy that arises from the parafollicular cells which secretes calcitonin. It represents 2%-5% of all thyroid cancers. The diagnosis is considered a huge challenge, so it's essential to have a general approach, taking into account several factors, such as the levels of biomarkers like calcitonin and CEA, tumor extension,

presence of local or distant metastases, age at presentation and gender. Total thyroidectomy with lymph node dissection is the first-choice method for the treatment of MTC, as it is associated to higher survival rates. This study aimed to analyze the clinical characteristics, prognostic factors and treatment of patients with MTC.

Methods: A retrospective observational study with cross-sectional descriptive analysis was carried out based on the follow up of patients diagnosed with MTC between 2017 and 2022 at the Portuguese Oncology Institute of Lisbon, Francisco Gentil (IPO). Patients were selected using the ICD-10 coding through C73 code associated with thyroid gland neoplasm. A total of 29 patients were included in this series.

Results: Of the 29 patients evaluated, 31% (N = 9) were male and 69% (N = 20) were female, with a mean age of 57.03 (\pm 13,42) years old. All patients underwent surgical treatment, and there was an improvement in the laboratory results with the decrease of calcitonin and CEA serum after surgical recession. Eighteen patients (62.1%) had lymph node metastases at presentation and seven patients (24.1%) had distant metastases. Patients with stage IV represent the majority of the cases observed in this study. Our findings revealed that 27.6% of patients (N=8) had tumor recurrence after the initial surgical treatment, and the mean follow-up after surgery was 2.9 years.

Conclusion: Medullary thyroid carcinoma is a rare tumor, which represents a great challenge in both diagnosis and treatment. Our findings reflect these challenges and corroborates the data reviewed in the literature and presented by several authors. In a future perspective, more long-term studies are needed in order to improve new strategies and to better understand the influence of multiple factors on the evolution of MTC.

Introdução

O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor raro da tireoide que se forma a partir das células C ou parafoliculares secretoras de calcitonina, representando 2%-5% de todas as neoplasias da tireoide.

Geralmente ocorre de forma esporádica (75% dos casos), contudo, em 25% dos casos pode associar-se a síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (MEN 2A) ou 2B (MEN 2B), ou surgir de forma isolada como CMT familiar (CMTF).^{1,2} As formas hereditárias associam-se a mutações no proto-oncogene *RET*, transmitidas de forma autossômica dominante.¹

O CMT esporádico surge maioritariamente na 5ª ou 6ª década de vida, ao contrário do CMT hereditário que tem maior incidência em idades mais jovens. Aproximadamente 35% dos doentes com CMT que apresentam nódulos tiroideus palpáveis tem metástases cervicais à apresentação, e cerca de 10% tem metástases à distância.³⁻⁵

Atualmente verifica-se uma importante evolução no diagnóstico do CMT, sendo possível identificar tumores em fases mais precoces da doença.^{3,6} A calcitonina e o CEA são marcadores de grande valor não só para o diagnóstico como também para o *follow-up* destes doentes.

A intervenção cirúrgica é o único método com potencial curativo, devendo ser realizada em fases precoces da doença de forma a atingir a cura bioquímica. O prognóstico desta neoplasia é bastante variável, sendo a taxa de sobrevida em 5 e 10 anos aproximadamente 80%-97% e 75%-88%, respetivamente. Diversos estudos têm mostrado a importância e o impacto prognóstico de fatores como a idade ao diagnóstico e estágio do tumor na cura e sobrevida de doentes com CMT.¹

Este trabalho tem como objetivo fazer uma análise retrospectiva dos processos clínicos de doentes admitidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPO), no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço, no período compreendido entre 2017 e 2022.

Material e Métodos

O presente trabalho aborda os aspetos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e estratégias terapêuticas dos casos de CMT no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa.

Foi elaborado um estudo observacional retrospectivo com análise descritiva transversal baseado em processos clínicos de doentes admitidos com diagnóstico de CMT no IPO de Lisboa no período compreendido entre 2017 e 2022. Foram incluídos nesta casuística um total de 29 doentes. Os critérios de inclusão integraram doentes com diagnóstico de CMT selecionados a partir da codificação ICD-10 através do código C73, correspondente a “Neoplasia da Glândula Tiroide”, entre 2017 e 2022, no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa. Os critérios de exclusão englobaram os doentes que não cumpriam critérios de diagnóstico de CMT, impossibilidade de acesso a dados e doentes com tratamento cirúrgico realizado fora da instituição.

Do ponto de vista estatístico realizou-se, fundamentalmente, análise da distribuição de frequências dos dados obtidos e das percentagens. Neste estudo foi aplicado o teste não paramétrico para amostras dependentes de Wilcoxon e Teste de Sinais. Para os testes estatísticos utilizados, foi fixado o nível de significância de 5%, o nível para a rejeição da hipótese de nulidade (Ho). Os dados foram tratados através do programa IBM-SPSS *Statistic versão 28.01.0* para Windows.

Resultados

No Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa, durante o período compreendido entre 2017-2022, foram diagnosticados 29 doentes com CMT que cumpriam os critérios de inclusão e não cumpriam os critérios de exclusão mencionados anteriormente.

A idade de apresentação ao diagnóstico dos elementos da amostra encontra-se compreendida entre os 29 e 75 anos sendo a média de idades 57,03 (\pm 13,42) anos. Dos 29 doentes em estudo 31% (N = 9) são do sexo masculino e 69% (N = 20) do sexo feminino.

Neste estudo verificou-se que 26 doentes apresentavam CMT esporádico, sendo a média de idade ao diagnóstico 58,2 anos com idade mínima e máxima de apresentação de 29 e 75 anos, respetivamente. Quanto aos casos de CMT hereditário, a idade média de apresentação foi de 47,3 anos, com idade mínima e máxima de 30 e 60 anos, respetivamente.

Na amostra em estudo 89,7% dos doentes apresentavam CMT esporádico e 10,3% CMT hereditário. Dos doentes com CMT Hereditário, 6,9% e 3,4% dos doentes apresentavam MEN 2A e MEN 2B, respetivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Análise descritiva das características de CMT ao diagnóstico.

	n	Porcentagem (%)
CMT Esporádico	26	89,7
CMT Hereditário	3	10,3
CMT Hereditário MEN 2A	2	6,9
CMT Hereditário MEN 2B	1	3,4

Aquando do diagnóstico de CMT, 24,1% tinham diagnóstico concomitante com carcinoma papilar da tireoide (CPT), 17,2% associavam-se a hiperplasia das células C e 3,4% apresentavam hiperplasia nodular.

Relativamente à frequência de sintomas apresentados ao diagnóstico, a massa palpável foi a manifestação mais frequente (34,5%), seguindo-se a disфонia (6,9%), e com menor frequência a pressão na região cervical (3,4%).

No presente estudo, 100% dos doentes realizou ecografia cervical, 97% realizou citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), 21% realizou cintilografia, 90% realizou tomografia computadorizada (TC), 31% realizou ressonância magnética (RM) e 28% dos doentes realizou tomografia por emissão de positrões 18F-fluorodeoxiglicose com tomografia computadorizada (PET-FDG) (Tabela 2).

Tabela 2. Análise descritiva para a frequência dos exames complementares de diagnóstico realizados.

	n	Porcentagem (%)
Ecografia cervical	29	100
Citologia aspirativa por agulha fina (CAAF)	28	97
Cintilografia	6	21
Tomografia computadorizada (TC)	26	90
Ressonância magnética (RM)	9	31
PET-FDG	8	28

Tabela 3. Análise descritiva para as variáveis calcitonina (CT) no diagnóstico e após cirurgia e CEA após a cirurgia.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Intervalo interquartis
CT - Diagnóstico (pg/mL)	29	9,8	20417	2243,24	4352,86	489	1158,5
CT - 3 meses pós-cirurgia (pg/mL)	29	0,2	25236	985,33	4588,46	11,2	108,02
CT - 6 meses pós-cirurgia (pg/mL)	29	0,3	36490	1389,04	6642,43	8,74	153,2
CEA sérica - 3 meses pós-cirurgia (ng/mL)	29	5	617	67,21	113,42	3,6	3,97
CEA sérica - 6 meses pós-cirurgia (ng/mL)	29	2	333	57,38	73,73	2,7	2,7

Tabela 4. Teste não paramétrico de Wilcoxon para as variáveis calcitonina (CT) ao diagnóstico e no follow-up aos 3 e 6 meses após a cirurgia e Teste de sinais para as variáveis CEA 3 e 6 meses após a cirurgia.

Teste de Wilcoxon ^a			
	CT 3 meses pós-cirurgia - CT Diagnóstico	CT 6 meses pós-cirurgia - CT Diagnóstico	CT 3 meses pós-cirurgia - CT 6 meses pós-cirurgia
Z	-3,269 ^b	-3,233 ^b	-,443
Asymp. Sig. (2-tailed)	<,001	<,001	,658
Teste de Sinais			
	N	Sign Test	
CEA sérica 3 meses pós-cirurgia	Negative Differences ^c	15	Z= -,189
CEA -sérica 6 meses pós-cirurgia	Positive Differences ^d	13	p= ,850
	Ties ^e	1	

^a Wilcoxon Signed Ranks Test^b Based on negative ranks^c CEA sérica 6 meses pós-cirurgia < CEA sérica 3 meses pós-cirurgia^d CEA sérica 6 meses pós-cirurgia > Follow-up-CEA sérica 3 meses pós-cirurgia^e CEA sérica 6 meses pós-cirurgia < CEA sérica 3 meses pós-cirurgia

Aquando do diagnóstico a média de valor da calcitonina (CT) foi de 2243,24 pg/mL (\pm 4352,86), com mediana 489 e intervalo interquartis 1158,5. Após 3 meses da cirurgia inicial, o valor médio da calcitonina foi de 985,33 pg/mL (\pm 4588,46), a mediana foi 11,2, o intervalo interquartis 108,02 e a média do valor sérico de CEA foi de 67,21 ng/mL (\pm 113,42), com mediana 3,6 e intervalo interquartis 3,97. No follow-up realizado 6 meses após a cirurgia, o valor médio da calcitonina foi de 1389,04 pg/mL (\pm 6642,43), a mediana 8,74 e o intervalo interquartis 153,2, sendo que para os valores de CEA sérico, a média foi de 57,38 ng/mL (\pm 73,73), a mediana 2,7 e o intervalo interquartis foi 2,7. No que diz respeito à evolução das variáveis calcitonina e CEA verificou-se uma diminuição da calcitonina e do CEA sérico como se pode observar na Tabela 3.

Da aplicação do teste de Wilcoxon para duas amostras dependentes, CT ao diagnóstico e CT 3 meses pós-cirurgia, observou-se um efeito positivo do tratamento resultando uma diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,001$) da calcitonina sérica. Considerando a comparação entre o valor de CT ao diagnóstico e CT 6 meses após cirurgia, verificaram-se diferenças estatísticas significativas ($p < 0,001$), verificando-se um efeito positivo do tratamento com a diminuição estatisticamente significativa da calcitonina sérica (Tabela 4). No entanto a comparação para o follow-up entre os 3 e 6 meses não mostrou diferenças estatísticas significativas ($p = 0,658$).

Da aplicação do teste de Sinais para a comparação das variáveis “CEA sérico 3 meses pós-cirurgia” e “CEA sérico 6 meses pós-cirurgia” não se observaram diferenças estatísticas significativas (Tabela 4).

O tamanho médio do tumor foi 28,52 mm. Dos doentes avaliados 48,3% apresentaram envolvimento do lobo direito, 27,6% tinham envolvimento do lobo esquerdo e 24,1% apresentaram envolvimento do lobo direito juntamente com o lobo esquerdo.

O tratamento cirúrgico foi realizado em 100% dos doentes, tendo sido verificada a tireoidectomia total em 27 doentes (93,1%) e hemitireoidectomia em 2 doentes (6,9%). Foi realizado esvaziamento ganglionar em 79,3% dos doentes no momento da cirurgia inicial (Tabela 5).

Tabela 5. Análise descritiva para o tratamento cirúrgico, características histológicas e estadiamento TNM (AJCC 8ª edição) do CMT.

	n	Percentagem (%)
Cirurgia	29	100
Tireoidectomia total	27	93,1
Hemitireoidectomia	2	6,9
Resseção ganglionar	23	79,3
Necrose	1	3,4
Invasão linfática	2	6,9
Invasão vascular	20	69,0
Invasão perineural	5	17,2
Invasão extra-tiroideia	11	37,9
Margem livre de doença	22	75,9
N0 ^a	11	37,9
N1 ^b	18	62,1
N1a ^c	1	3,4
N1b ^d	17	58,6
M0 ^e	22	75,9
M1 ^f	7	24,1
Estádio I	5	17,2
Estádio II	6	20,7
Estádio IVA	11	38,0
Estádio IVB	7	24,1

a. sem metástases ganglionares regionais;

b. presença de metástases ganglionares;

c. metástases no nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e pré-laríngeo);

d. metástases ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I, II, III, IV ou V), retrofaringeas ou mediastínicas superiores (nível VII);

e. sem metástases à distância;

f. presença de metástases à distância.

No que concerne às características histológicas, 3,4% dos doentes apresentaram necrose, 6,9% apresentaram invasão linfática, 69% apresentaram invasão vascular, 17,2% apresentaram invasão perineural e 37,9% apresentaram invasão extra-tiroideia. Relativamente às margens cirúrgicas, 75,9% dos doentes apresentaram margens cirúrgicas livres de doença (Tabela 5).

Quanto à presença de metástases representada na Tabela 5, verificou-se que 18 doentes (61,7%) apresentavam metástases ganglionares regionais, e destes, 1 doente revelava metástases no nível VI (classificado como N1a da classificação TMN do carcinoma medular da tiroide, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição) e 17 doentes tinham presença de metástases ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (nível I, II, III, IV ou V), retrofaringeas ou mediastínicas superiores (nível VII) classificado como N1b de acordo com o estadiamento TNM. Relativamente à existência de metástases à distância, foram identificadas em 24,1% dos doentes e 75,9% não apresentavam metástases à distância (Tabela 5).

Na amostra do presente estudo, foi possível verificar que a maioria dos doentes integrava o estágio IV (62,1%). Destes doentes 37,9%, (N=11) foram classificados com estágio IVA e 24,1% (N=7) com o estágio IVB. Verificou-se com menor frequência doentes com estágio II (20,7%) e com estágio I (17,2%), como se

pode observar na Tabela 5.

O estudo mostrou que a recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial ocorreu em 27,6% dos doentes (N=8) (Tabela 6).

As taxas de sobrevida obtidas a 2, 4 e 5 anos foram de 72,4%, 31% e 17,2%, respetivamente, como descrito na Tabela 6.

Tabela 6. Análise descritiva para recorrência tumoral e sobrevida do CMT.

	n	Percentagem (%)
Recorrência da neoplasia	8	27,6
Sobrevida 2 anos após cirurgia	21	72,4
Sobrevida 4 anos após cirurgia	9	31
Sobrevida 5 anos após cirurgia	5	17,2

Discussão

O CMT é um tumor raro,^{1,7-9} clinicamente caracteriza-se por apresentar manifestações inespecíficas, o que representa um enorme desafio devido à ausência de características que permitam realizar um diagnóstico precoce.^{1,3,4,10}

Os nossos dados corroboram os resultados descritos por outros autores como Saltiki *et al*, 2022, Kaliszewski *et al*, 2022, Dabelic *et al*, 2020, Opsahl *et al*, 2019 e Jayakody *et al*, 2018.^{1-3,6,10} Mais ainda, os autores depararam-se com obstáculos descritos neste e noutros estudos como as variações dos registos clínicos e o reduzido número de casos, limitando-nos à extrapolação de resultados numa população diferente.

O CMT esporádico está descrito como sendo mais prevalente na 5ª e 6ª década de vida, o que está de acordo com a média de idades deste estudo. Na literatura o CMT hereditário apresenta uma incidência em idades mais jovens, o que não é demonstrado pelo nosso estudo, esta variação poderá estar provavelmente condicionada pelo reduzido número de casos de CMT hereditário na presente investigação.^{3,11}

A distribuição por sexo também vai de encontro com os valores obtidos por outros autores (e.g. Wu *et al*, 2022; Szabo Yamashita *et al*, 2022; Jassal *et al*, 2022; Fanget *et al*, 2021; Jayakody *et al*, 2018; e Kuo *et al*, 2018).^{6,9,11-14}

Do ponto de vista genético no nosso estudo, a maioria dos doentes (89,7%) apresentou CMT esporádico e os restantes 10,3% apresentaram CMT hereditário, reforçando os dados descritos por outros autores, nomeadamente Wu *et al*, 2022, Jassal *et al*, 2022 e Choi *et al*, 2018.^{9,13,15}

O surgimento das manifestações apresentadas aquando do diagnóstico de CMT associa-se geralmente ao aparecimento de um nódulo tiroideu palpável, que pode ser assintomático ou associar-se a sintomas compressivos. Adicionalmente, podem surgir manifestações sistémicas associadas à secreção hormonal aumentada o que vai de encontro com os estudos de vários autores.^{5,8,13} No presente estudo a massa palpável foi o sintoma mais frequente, sendo que as manifestações compressivas como a disфония, a dor na região cervical e a pressão na região cervical ocorreram com menor frequência, devendo-se muito provavelmente ao reduzido número de elementos na amostra ou pelo facto dos sintomas compressivos associados ao “efeito de massa” estarem presentes em fases mais avançadas desta neoplasia, o que também é corroborado pelos autores anteriormente citados.

Na avaliação inicial dos doentes foram detetados valores aumentados de CT. De acordo com a Associação Europeia da Tiroide (ETA), a elevação dos valores da CT deve levantar a suspeita de CMT. Após a cirurgia de resseção da neoplasia da tiroide o presente estudo demonstrou uma melhoria laboratorial com a diminuição

dos valores de CT. Destaca-se também a existência de valores elevados de CT após tratamento cirúrgico em alguns doentes.

O CEA, por ter baixa especificidade não tem utilidade para a avaliação laboratorial inicial, no entanto, é um biomarcador importante para avaliar a progressão da doença clinicamente evidente e para monitorizar o doente após tiroidectomia total. Na presente investigação foi possível verificar a redução dos valores de CEA em 62,1% dos doentes, em 17,2% dos doentes os valores de CEA encontram-se elevados.

A presença de valores elevados de CT e de CEA após a cirurgia pode indicar doença persistente ou recorrente, muitas vezes confinada aos gânglios cervicais, ou pode dever-se ao facto destes marcadores demorarem tempo a estabilizar. Apesar de alguns estudos descreverem 3 meses, existe alguma controvérsia relativamente ao tempo em que os níveis de CT e de CEA demoram a estabilizar e na nossa investigação temos uma reavaliação após 3 e 6 meses, que vai ao encontro de outros estudos, nomeadamente Wu *et al*, 2022, Leimbach *et al*, 2021, Kim *et al*, 2021, Larouche *et al*, 2019 e Wells *et al*, 2015.^{5,7,13,16,17}

A redução dos valores de CT e de CEA, verificada neste estudo pode dever-se à experiência do cirurgião assim como ao êxito da cirurgia, obtendo margens de segurança livres de doença. O presente estudo decorreu num centro de referência terciário, especializado na área da oncologia, o que pode favorecer a abordagem do CMT, possibilitando um tratamento diferenciado e especializado tal como tem sido observado por outros autores.^{2,6,9,12,18}

O único tratamento com intenção curativa é a cirurgia. De acordo com os estudos e *guidelines* mais recentes, deve ser considerada a tiroidectomia total em vez de hemitiroidectomia por se tratar de uma neoplasia multifocal e bilateral na maioria dos casos, e por permitir uma melhoria da sobrevida.^{1,17,19} Neste estudo todos os doentes realizaram tratamento cirúrgico, tendo-se obtido margens livres de doença em 75,9% dos doentes. Relativamente à abordagem cirúrgica, foi realizada tiroidectomia total e esvaziamento ganglionar cervical na maioria dos doentes do estudo, o que reforça o descrito na literatura. A elevada suspeita clínica pré-operatória de CMT deve alertar o cirurgião a realizar uma intervenção cirúrgica mais agressiva de forma a otimizar os resultados do tratamento, uma vez que o prognóstico depende em grande parte do êxito da cirurgia.

Aquando do diagnóstico verificou-se que 61,7% dos doentes apresentavam metástases ganglionares. Segundo Jassal *et al*, 2022 e Kuo *et al*, 2018,^{9,11} aproximadamente 35%-80% dos doentes tem metástases ganglionares ao diagnóstico, o que corrobora os resultados obtidos, estes valores podem estar relacionados com o elevado número de doentes com doença avançada, já que 62,1% dos doentes analisados apresentam estágio IV. Mais ainda, dos doentes com metástases ganglionares, 58,6% apresentavam pN1b. Isto pode ser explicado pelo facto de ser uma neoplasia com diagnóstico tardio, sendo muitas vezes diagnosticada em estádios avançados, podendo também ser considerado um viés por esta investigação ter sido realizada num centro de referência terciária.

No presente estudo, 24,1% dos doentes apresentaram metástases à distância. Estes dados são consonantes com os resultados descritos por autores como Dabelic *et al*, 2020 e Kuo *et al*, 2018,^{3,11} que obtiveram valores entre 7%-23%.

No que concerne à análise histológica segundo alguns autores (e.g. Wu *et al*, 2022; Fanget *et al*, 2021; Thomas *et al*, 2019; Choi *et al*, 2018; Jayakody *et al*, 2018 e Kuo *et al*, 2018),^{6,11-13,15,19} a invasão extra-tiroideia e a invasão vascular são as alterações histológicas que surgem com maior frequência. No presente estudo

de 37,9% dos doentes apresentaram invasão extra-tiroideia o que corrobora o descrito por outros autores e 69% dos doentes apresentaram invasão vascular, valor superior ao descrito na literatura, a possível razão para o sucedido pode ser o diagnóstico em estádios mais avançados ou o reduzido número de casos.⁶

No período abrangido pelo estudo apresentado 27,6% dos doentes (N=8) apresentaram recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial. Segundo Callejo *et al*,²⁰ a recorrência está descrita em mais de 50% dos doentes nos primeiros 4 anos após a cirurgia inicial. Tal tendência não foi corroborada neste estudo, este facto pode estar condicionado pelo reduzido número de casos, pelo curto tempo de seguimento dos doentes ou pela realização de uma terapêutica cirúrgica inicial com esvaziamento ganglionar na maioria dos doentes.⁸

A sobrevida dos doentes com CMT é descrita como sendo de 80%-97% a 5 anos e 75%-88% a 10 anos.¹ No presente estudo, o tempo médio de *follow-up* dos doentes foi 2,9 anos. Assim devido à condicionante temporal, não foi possível avaliar com confiança a sobrevida a 5 e 10 anos o que limita a comparação com a literatura existente. Porém, procedeu-se à avaliação da sobrevida a 2 e a 4 anos, tendo-se obtido os seguintes valores 72,4% e 31%, respetivamente. Uma vez que o espaço temporal é limitado, já que a investigação decorreu entre 2017 e 2022, não nos é possível extrapolar uma relação passível de generalização. Numa perspetiva futura seria importante avaliar a sobrevida dos doentes do presente estudo a 5 e 10 anos de forma a permitir seguir a evolução dos doentes e estabelecer um paralelismo com a literatura existente.

Conclusão

O CMT é um tumor neuroendócrino maligno raro, cujo conhecimento atual se encontra condicionado pelo reduzido número de casos.

Na amostra em estudo ressalva-se que, apesar do número reduzido de casos, os dados corroboraram o papel fulcral da cirurgia, a morbilidade associada elevada (61,7% com metástases ganglionares, 24,1% com metástases à distância, 27,6% com recorrência tumoral após o tratamento cirúrgico inicial) e a necessidade de acompanhamento continuado clínico pelo impacto na sobrevida.

Numa perspetiva futura, são necessários mais estudos a longo prazo, a fim de consumir as novas técnicas e melhor compreender a influência dos vários fatores na evolução do CMT. É essencial incentivar a investigação nesta área ainda pouco conhecida de modo a criar estratégias que permitam desenvolver a capacidade de diagnóstico, de tratamento e de sobrevida destes doentes.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SJ, SA and ZC: Contributed equally to this study and were responsible for the study conception and design, data collection, data analysis and interpretation and drafting the article.

SJ and SA: Were responsible for data collection.

SJ, SA and ZC: Was responsible for study conception and design.

SJ, SA and ZC: Was responsible for study conception and design and for critical revision of the manuscript.

SJ, SA and ZC: Were responsible for critical revision and for important intellectual content.

All authors approved the final version to be published.

SJ, SA e ZC: Contribuíram igualmente para este estudo e foram responsáveis pela conceção e desenho do estudo, recolha de da-

dos, análise e interpretação dos dados e redação do artigo.

SJ e AS: Foram responsáveis pela recolha de dados.

SJ, SA e ZC: Foi responsável pela conceção e desenho do estudo.

SJ, SA e ZC: Foi responsável pela conceção e desenho do estudo, pela revisão crítica do conteúdo.

SJ, SA e ZC: Foram responsáveis pela revisão crítica e pelo conteúdo intelectual importante.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? *Cancers*. 2022;14:3643. doi:10.3390/cancers14153643
- Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, Aas T, Brauckhoff K, Hagen AI, et al. Trends in diagnostics, surgical treatment, and prognostic factors for outcomes in medullary thyroid carcinoma in Norway: a nationwide population-based study. *Eur Thyroid J*. 2019;8:31-40. doi:10.1159/000493977
- Dabelic N, Jukic T, Fröbe A. Medullary thyroid cancer – feature review and update on systemic treatment. *Acta Clin Croat*. 2020;59:50-9. doi:10.20471/acc.2020.59.s1.06
- Ceolin L, Da Silveira Duval MA, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: Advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R499-R518. doi:10.1530/ERC-18-0574
- Leimbach RD, Hoang TD, Shakir MK. Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*. 2021;99:422-32. doi:10.1159/000515373
- Jayakody S, Reagh J, Bullock M, Aniss A, Clifton-Bligh R, Learoyd D, et al. Medullary thyroid carcinoma: survival analysis and evaluation of mutation-specific immunohistochemistry in detection of sporadic disease. *World J Surg*. 2018;42:1432-9. doi:10.1007/s00268-018-4551-8
- Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezzat S. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Curr Oncol*. 2019;26:389-94. doi:10.3747/co.26.5553
- Pavlidis E, Sपालιδis K, Chatzinikolaou F, Kesiosoglou I. Medullary thyroid cancer: Molecular factors, management and treatment. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61:681-6. doi:10.47162/RJME.61.3.06
- Jassal K, Ravintharan N, Prabhakaran S, Grodski S, Serpell JW, Lee JC. Preoperative serum calcitonin may improve initial surgery for medullary thyroid cancer in patients with indeterminate cytology. *ANZ J Surg*. 2022;92:1428-33. doi:10.1111/ans.17690
- Saltiki K, Simeakis G, Karapanou O, Alevizaki M. Management of endocrine disease: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *Yonsei Gakkai Shi*. 2022;187:R53-63. doi:10.1530/EJE-22-0312
- Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg*. 2018;153:52-9. doi:10.1001/jamasurg.2017.3555
- Fanget F, Demarchi MS, Maillard L, Lintis A, Decaussin M, Lifante JC. Medullary thyroid cancer outcomes in patients with undetectable versus normalized postoperative calcitonin levels. *Br J Surg*. 2021;108:1064-71. doi:10.1093/bjs/znab106
- Wu X, Li B, Zheng C. Clinical characteristics, surgical management, and prognostic factors of medullary thyroid carcinoma: a retrospective, single-center study. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221078435. doi:10.1177/15330338221078435
- Szabo Yamashita T, Rogers RT, Foster TR, Lyden ML, Morris JC, Thompson GB, et al. Medullary thyroid cancer: What is the optimal management of the lateral neck in a node negative patient at index operation? *Surgery*. 2022;171:177-81. doi:10.1016/j.surg.2021.04.052
- Choi JB, Lee SG, Kim MJ, Kim TH, Ban EJ, Lee CR, et al. Dynamic risk stratification in medullary thyroid carcinoma. *Medicine*. 2018;97:e9686. doi:10.1097/MD.00000000000009686
- Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab*. 2021;36:514-24. doi:10.3803/ENM.2021.1082
- Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
- Zhu Q, Xu D. Correlation between preoperative ultrasonic features of medullary thyroid carcinoma and postoperative recurrence. *BMC Cancer*. 2021;21:344. doi:10.1186/s12885-021-07953-y
- Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol*. 2019;26:338-44. doi:10.3747/co.26.5539
- Callejo IP, Brito A, Zagalo CM, Santos JR. Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:435-43. doi:10.1007/s12094-006-0198-2



Artigo Revisão

Passado, Presente e Futuro: O Impacto das Hormonas de Crescimento de Longa Ação



Teresa Borges ^{a,*}, Maria João Oliveira ^a

^aAssistente Graduada de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Centro Materno Infantil do Norte / Unidade Local de Saúde de Santo António

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2024-04-17

Accepted/Aceite: 2024-07-31

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hormona de Crescimento;
Hormona de Crescimento Humano/uso terapêutico;
Terapia de Reposição Hormonal.

Keywords:

Growth Hormone;
Hormone Replacement Therapy;
Human Growth Hormone/therapeutic use.

R E S U M O

O crescimento linear é um dos marcadores mais importantes da saúde em geral e do estágio nutricional. Existem diversos fatores implicados no crescimento. Dentre os fatores hormonais, a hormona de crescimento, produzida na hipófise anterior, assume um papel preponderante. Em 1958 é utilizada pela primeira vez a hormona de crescimento humana purificada extraída de cadáveres. Entre 1963 e 1985, devido à escassez dos recursos, a hormona de crescimento humana foi utilizada para tratar apenas doentes com défices mais graves, por via intramuscular 2 a 3 vezes por semana. Em 1985, após a identificação da sequência de DNA que codifica para a hormona de crescimento humana, inicia-se uma nova era com a aprovação pela Food and Drug Administration da primeira hormona de crescimento humana recombinante para tratamento do défice de hormona de crescimento na criança. Entre 1993 e 2007 foram-se associando outras indicações como Insuficiência renal crónica, síndrome de Turner, deficiência de hormona de crescimento no adulto, síndrome de Prader Willi, pequeno para a idade gestacional, baixa estatura idiopática, haploinsuficiência do gene *SHOX* e síndrome de Noonan. Durante 35 anos foi utilizada a hormona de crescimento humana recombinante por via subcutânea com uma administração diária. São vários os dados que comprovam a sua eficácia e a sua segurança. A sua eficácia é dependente de um diagnóstico correto, do uso da dose adequada à patologia e da adesão à terapêutica.

Por ser uma terapêutica diária e injetável, o cumprimento terapêutico e a obtenção de bons resultados auxológicos por vezes são deficitários. Assim surgiu a necessidade de desenvolver uma hormona de crescimento recombinante de longa ação, com administrações menos frequentes, mas com perfil de eficácia e segurança semelhantes.

Os autores descrevem as várias hormonas de crescimento de longa ação que foram sendo desenvolvidas, algumas delas já disponíveis para uso em Portugal.

Past, Present and Future: The Impact of Long-Acting Growth Hormone

A B S T R A C T

Linear growth is one of the most important markers of general health and nutritional status. There are several factors involved in growth. Among the hormonal factors, growth hormone, produced in the anterior pituitary gland, plays a dominant role. In 1958, purified human growth hormone was used for the first time. Between 1963 and 1985, due to scarcity of resources, human growth hormone was used to treat only patients with more severe disabilities, intramuscularly 2 to 3 times a week. In 1985, after the identification of the DNA sequence that codifies human growth hormone, a new era began with the approval by the Food and Drug Administration of the first recombinant human growth

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: emaildateresa@gmail.com (Teresa Borges)

Largo da Maternidade Júlio Dinis 45, 4050-651 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar240011>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

hormone for the treatment of growth hormone deficit in children. Between 1993 and 2007, other indications were associated, such as chronic renal failure, Turner syndrome, growth hormone deficiency in adults, Prader Willi syndrome, small for gestational age, idiopathic short stature, *SHOX* gene haploinsufficiency and Noonan syndrome. For 35 years, recombinant human growth hormone was used subcutaneously with daily administration. Several data prove its effectiveness and safety. Its effectiveness depends on a correct diagnosis, the use of the appropriate dose for the pathology and adherence to therapy.

As it is a daily and injectable therapy, therapeutic compliance, and achievement of good auxological results are sometimes deficient. It became necessary to develop a long-acting recombinant growth hormone, with less frequent administrations, but with an identical efficiency and safety profile.

The authors describe several long-acting growth hormones that have been developed and some of them are already available for use in Portugal.

Introdução

O crescimento normal corresponde à progressão da estatura, peso e perímetro cefálico de acordo com as referências padronizadas para uma determinada população. Em Portugal, em 2013,¹ foram adotadas as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS). Estas curvas foram baseadas na informação obtida de um estudo multicêntrico que incluiu dados de uma população de 8440 lactentes sob aleitamento materno e crianças jovens provenientes de 6 países (Brasil, Gana, Índia, Noruega, Omã e Estados Unidos da América). Esta população foi escolhida de forma a refletir o crescimento de crianças a viverem sob condições ambientais ótimas.²

A progressão do crescimento deve ser sempre interpretada no contexto do potencial genético da criança³ e para o efeito é fundamental a avaliação da estatura da mãe e do pai para o cálculo da estatura alvo familiar. No sexo feminino, é calculada subtraindo 13 à soma da altura da mãe e pai dividindo por dois e no sexo masculino é calculada somando 13. As crianças atingem na idade adulta a estatura alvo familiar +/- 8,5 cm.⁴

O crescimento linear é um marcador muito sensível da saúde geral e do estágio nutricional da criança. Existem vários fatores implicados no crescimento somático e na maturação biológica que atuam quer independente quer concomitantemente de forma a modificar o património genético. Estão incluídos fatores genéticos, nutricionais, hormonais e psicossociais.

A baixa estatura é definida por uma estatura igual ou inferior a -2 SDS (*Standard Deviation Score*) para a idade e sexo.

Uma meta análise, publicada em 2021, que englobou vários estudos sugere que os adultos e as crianças com baixa estatura experienciam pior qualidade de vida comparativamente com aqueles que têm uma estatura normal. As evidências também sugerem um aumento do stress nos cuidadores de crianças com baixa estatura em comparação com os cuidadores de crianças com estatura normal.⁵

Hormona de Crescimento

A hormona de crescimento (HC) é um dos fatores hormonais que mais influencia o crescimento somático. É produzida pelas células somatotróficas da hipófise anterior. A sua produção inicia-se na vida fetal precoce e continua ao longo da vida, mesmo após a finalização do crescimento. A sua secreção é estimulada pela GHRH (*growth hormone – releasing hormone*), pela grelina (sintetizada no estômago e importante regulador nutricional), pelos estrogénios, dopamina, agonistas α -adrenérgicos e antagonistas β -adrenérgicos e é inibida pela somatostatina, pelo *insulin growth factor-1* (IGF-1) e pelos glucocorticóides.⁶ A sua secreção também é influenciada por fatores nutricionais.⁷

É produzida de forma pulsátil com níveis indetectáveis entre pulsos de maior secreção. O seu pico máximo diário ocorre cerca

de 1 hora após o início do sono.⁶

A HC estimula o crescimento linear na criança, atuando diretamente na placa epifisária de crescimento dos ossos longos e atuando indiretamente através da estimulação da produção de IGF-1 a nível hepático. O IGF-1 circulante atua diretamente nas placas de crescimento. A HC tem ainda um papel importante no aumento da massa óssea, otimizando o seu pico na idade adulta. Em particular no adulto, tem efeitos metabólicos relevantes como o aumento da lipólise e da oxidação lipídica, a estimulação da síntese proteica, a estimulação da retenção de fósforo, água e sódio, e antagonizando a ação da insulina.⁸

Hormona de Crescimento: Passado

A investigação relativa à função da hipófise e da HC começou com a observação clínica e descrição anatómica de pessoas com gigantismo e adultos com manifestações acromegálicas. Em 1884, Fritsche descreveu em grande detalhe o caso clínico de um homem de 44 anos que desenvolveu manifestações de acromegalia e cuja observação pós-morte revelou uma hipófise aumentada.⁹ Mais tarde Babinski e Fröhlich através do reconhecimento da associação de baixa estatura e obesidade causada por tumores da região hipotálamo-hipófise, sugerem que a hipófise tem outros efeitos para além de promover o crescimento.^{10,11} Em 1921, Evans e Long, na Universidade de São Francisco – Califórnia, demonstraram o efeito promotor do crescimento de extratos bovinos de hipófise anterior em ratos.¹² Li, um químico do grupo de Evans, isola a HC hipofisária bovina e humana e descreve a sua estrutura primária – uma proteína com 191 aminoácidos com duas ligações sulfídicas.^{13,14}

Entre 1940 e 1950, a HC de diferentes espécies foi purificada e testada em animais e humanos. Em 1958, Raben e Beck deram início a uma nova era ao utilizarem pela primeira vez a HC humana purificada.¹⁵ Entre 1963 e 1985 foram comercializadas preparações de HC humana obtidas a partir de glândulas congeladas utilizando técnicas de isolamento. Devido à escassez da hormona, os pacientes tratados nesta era tinham idade ≥ 10 anos, baixa estatura acentuada (< -4 SDS) e geralmente associada a outros défices hipofisários.^{16,17} A hormona humana era administrada por via intramuscular 2 a 3 vezes por semana. Em 1983 provou-se a supremacia da eficácia da administração subcutânea diária da HC humana relativamente à administração intramuscular 2-3 x/semana.¹⁸

Em 1979, a tecnologia recombinante permitiu identificar a sequência de DNA que codifica para a HC humana.¹⁹

Em 1985, a primeira HC humana recombinante (HChr) produzida a partir de *E. Coli* foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos da América, para tratamento do défice de HC na criança.

Posteriormente, foram efetuados vários ensaios clínicos alea-

torizados e controlados que avaliaram o potencial efeito da HChr a melhorar o crescimento de crianças com baixa estatura cuja patogénese é ainda desconhecida e provavelmente não relacionada com o eixo HC-IGF-1, como a síndrome de Turner, o pequeno para a idade gestacional, a baixa estatura idiopática e a haploinsuficiência do gene *SHOX*. Estes estudos evidenciaram o efeito da HC na aceleração da velocidade de crescimento (VC) nos primeiros anos de tratamento com um ganho final de estatura na idade adulta de cerca 1 SDS (6-7 cm).^{20,21} Noutras patologias em que as alterações do eixo HC-IGF-1 parecem ter um papel importante na afetação do crescimento, como a insuficiência renal crónica, síndrome de Prader-Willi e síndrome de Noonan, os estudos evidenciaram uma resposta positiva da HC ao nível do crescimento.²²⁻²⁴

Consequentemente entre 1993 e 2007 foram-se associando outras indicações para a terapêutica com HC (Tabela 1) nomeadamente a insuficiência renal crónica, a síndrome de Turner, a deficiência de HC no adulto, a síndrome de Prader-Willi, o pequeno para a idade gestacional, a baixa estatura idiopática, a haploinsuficiência do gene *SHOX* e a síndrome de Noonan.

Tabela 1. Ano e indicações da aprovação da HChr por região, ao longo dos anos.

Aprovação HChr	Indicação	Região
1985	Deficiência de HC – criança	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1993	Insuficiência Renal Crónica	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Síndrome de Turner	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Deficiência de HC – adulto	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Síndrome perdedor – Infecção HIV	EUA (FDA) / Europa (EMA)
1997	Acondroplasia	Japão
2000	Síndrome de Prader-Willi	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
2001	Pequeno para a Idade Gestacional	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
2003	Baixa estatura idiopática	EUA (FDA)
2004	Síndrome do Intestino Curto	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2005	Deficiência de HC – transição	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2006	Haploinsuficiência Gene <i>SHOX</i>	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2007	Síndrome de Noonan	EUA (FDA) / Europa (EMA) – 2020

Em Portugal, em 1992, foi constituída a Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC), por despacho no Diário da República, à semelhança das existentes em outros países europeus. Nesse mesmo ano é aprovada a terapêutica nas crianças com deficiência de HC e com síndrome de Turner. Em 2000 é aprovada a indicação na insuficiência renal crónica e em 2010 associam-se outras indicações como o pequeno para a idade gestacional, a síndrome de Prader-Willi e deficiência de HC no adulto de instalação na infância. Em 2018 a CNNHC é integrada no INFARMED e surgem outras aprovações como a mutação do gene *SHOX* e a deficiência de HC no adulto.²⁵

Durante 35 anos utilizou-se a HChr de administração subcutânea diária (1x/dia). Apesar dos esquemas terapêuticos com HC recomendados em todo o mundo não serem fisiológicos, existem muitos dados que comprovam a sua segurança e eficácia em promover o crescimento linear, sem efeitos laterais adversos significativos e com excelentes efeitos metabólicos em crianças e em adultos.²⁶

Hormona de Crescimento: Presente

A eficácia da terapêutica com HChr é dependente de um diagnóstico correto, do uso de dose apropriada e da adesão e cumprimento terapêutico.

A baixa adesão à terapêutica com HC recombinante reduz a sua eficácia em crianças e adolescentes, e publicações recentes sugerem que apenas 30% dos doentes demonstram uma boa adesão (falhas < 1 dose por semana).²⁷⁻³⁵

McNamara e seus colaboradores aplicaram um questionário a crianças e seus cuidadores, adolescentes e adultos com défice de hormona de crescimento sob terapêutica subcutânea diária. O questionário teve por objetivo avaliar as preferências dos doentes e seus cuidadores relativamente à frequência de administração e tipo de dispositivos a utilizar para a administração. Constatou-se uma franca preferência por administrações menos frequentes.³⁶

Assim surgiu a necessidade de desenvolver uma HC recombinante de longa ação, de forma a diminuir os inconvenientes das injeções diárias e que permitisse otimizar o cumprimento terapêutico.

Os mecanismos subjacentes ao prolongamento da ação da hormona estão representados na Fig. 1 e podem ser classificados em dois grupos abrangentes: (1) formulações que promovem a retenção da molécula da HC, modificada ou não, a nível subcutâneo e permitem a sua libertação lenta e gradual na circulação; ou (2) formulações que promovem a rápida absorção subcutânea da HC, no entanto aumentam o tempo de semivida, através da modificação da proteína (por exemplo através da ligação à albumina) ou combinando a HC não modificada a uma tecnologia de prolongamento do tempo de semivida.^{26,37,41,42} Ao longo dos anos foram desenvolvidas várias formulações de HC de longa ação.

O indicador que tem sido utilizado para avaliar a eficácia da terapêutica com HC de longa ação e que é facilmente mensurável é o crescimento linear (velocidade de crescimento e variação do SDS da estatura), sendo a resposta durante o 1º ano a mais importante.



Figura 1. Mecanismos de prolongamento do tempo de semi-vida da HC.

[1] Formulações depot/microesferas; [2] Formulações PEGiladas; [3] Formulações pró-fármaco; [4] Formulações com ligação à albumina; [5] Formulações com proteínas de fusão.

Formulações Depot/Microesferas

Múltiplas preparações usando microesferas feitas com diferentes componentes e concentrações de zinco foram desenvolvidas. A dificuldade em manter a integridade e a bioatividade limitaram algumas tentativas.³⁷

Em 1979, Lippe e os seus colaboradores estudaram a utilização de uma formulação depot de HC, sob a forma de um gel intramuscular, administrado duas vezes por semana, em 15 crianças com défice de HC. Apesar dos bons resultados obtidos no 1º ano de tratamento, verificou-se uma redução da VC a partir do segundo ano, que se manteve mesmo após ajuste da dose em função do peso.^{26,38}

A empresa Genentech desenvolveu em 1999 a Nutropin Depot[®], uma HC recombinante encapsulada em microesferas biodegradáveis, que resultava numa libertação sustentada da mesma durante 4 semanas. Obtiveram-se bons resultados, com aumento significativo da VC, sem maturação esquelética excessiva e sem efeitos adversos graves.^{26,38} No entanto, a injeção era muito dolorosa, eram necessárias múltiplas injeções se o volume a administrar fosse ≥ 1 mL e observaram-se reações adversas nos locais de administração (dor, eritema, nódulos e atrofia). Estes factos associados a dificuldades na produção, fez com que o produto fosse descontinuado em 2004.²⁶

Um protótipo de uma HC de longa ação foi criado pela LG Life Sciences em 2014 e aprovado pela European Medicines Agency

(EMA) em 2016.²⁶ O esquema de uma administração semanal na dose de 0,7 mg/kg revelou-se seguro e eficaz na promoção do crescimento linear, com resultados não inferiores à HC diária na dose de 0,37 mg/kg/semana⁴⁰ mas foi apenas comercializada na Coreia do Sul.²⁶

Formulações PEGiladas

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero hidrofílico, com baixa imunogenicidade, usado para modificar proteínas e peptídeos terapêuticos: aumenta a solubilidade, diminui a toxicidade e aumenta o peso molecular. A PEGilação prolonga in vivo o tempo médio de circulação da HC, através da capacidade de aumentar o período de absorção e conferindo proteção contra a proteólise.^{26,37}

A Jintrolong® (Gene Sciences) é uma hormona de crescimento irreversivelmente PEGilada, de administração semanal, aprovada para uso na China,²⁶ que na dose de 0,2 mg/kg/semana durante 25 semanas revelou segurança e eficácia não-inferior à HChr diária⁴². Verificou-se uma influência negativa na homeostase da glicose, estando recomendada uma maior vigilância e monitorização.⁴³ O uso desta formulação foi descontinuado na Europa, após um parecer desfavorável da EMA sobre a utilização de produtos farmacológicos PEGilados em idade pediátrica.⁴²

Formulações Pró-Fármaco

Consiste na ligação reversível de HChr a um transportador de longa ação para formar um pró-fármaco, que irá libertar a hormona durante um período definido.^{26,37}

A lonapegsomatropina (Skytrofa®, Ascendis Pharma) consiste em somatropina conjugada transitoriamente com um transportador metoxipolietileno glicol (mPEG) através de um ligante TransCon patenteado, de administração semanal, aprovada para o tratamento do défice de HC em crianças, pela FDA em 2021 e pela EMA em janeiro de 2022, neste último caso a partir dos 3 anos de idade ou peso $\geq 11,5$ kg. O transportador mPEG reduz a excreção renal e a clearance mediada pelo recetor do fármaco, aumentando o tempo de semivida, que é de aproximadamente 25 horas, comparado com 3 horas da somatropina diária.^{26,41} A aprovação desta formulação foi baseada num ensaio clínico de fase 3,⁴⁰ em que 161 crianças pré-púberes, sem tratamento prévio com HC, com défice de HC, foram aleatorizadas 2:1 para receber lonapegsomatropina 0,24 mg/kg/semana ou a dose equivalente de somatropina administrada diariamente (0,034 mg/kg/dia). Foi avaliada a VC após 52 semanas de tratamento e a variação do SDS da altura. A VC foi de 11,2 cm/ano com a HC de longa ação e de 10,13 cm/ano com a HC de administração diária, demonstrado não-inferioridade. O delta SDS de altura foi de +1,1 com a lonapegsomatropina e +0,96 com a somatropina. Não se verificou um aumento de eventos adversos, imunogenicidade, complicações metabólicas ou reações nos locais de injeção, quando comparado com a somatropina diária.⁴¹ É o primeiro tratamento semanal aprovado pela FDA para défice de HC em idade pediátrica.

Formulações com Ligação à Albumina

Um método de prolongar o tempo de semivida dos fármacos é aumentar a sua afinidade a uma proteína sérica comum como a albumina.³⁷

O somapacitano (Sogroya®, NovoNordisk) consiste em 191 aminoácidos semelhantes à HC humana endógena, com uma substituição na cadeia principal de aminoácidos à qual foi anexada

uma fração ligada à albumina. A fração ligada à albumina (cadeia lateral) consiste numa fração de ácidos gordos e um espaçador hidrofílico anexado à posição 101 da proteína.

Miller *et al*⁴³ publicaram recentemente os resultados do ensaio clínico de fase 3, REAL4, um estudo aleatorizado, multinacional, aberto, com um grupo controlo simultâneo. Foram incluídas 200 crianças pré-púberes, sem tratamento prévio com HC, com défice de HC, as quais foram aleatorizadas 2:1 para receberem somapacitano (0,16 mg/kg/semana) ou HC diária (0,034 mg/kg/dia), via subcutânea. A VC foi de 11,2 cm/ano com somapacitano e de 11,7 cm/ano com a HC diária, confirmando não-inferioridade. A variação do SDS da VC, SDS de altura, idade óssea e SDS IGF-1 entre o início e semana 52 de tratamento foi semelhante nos 2 grupos. O perfil de segurança foi semelhante nas duas formulações.

Na criança com défice de HC o somapacitano está aprovado pela FDA desde 2022 e pela EMA desde maio de 2023. Neste momento estão a decorrer ensaios clínicos multinacionais, aleatorizados e controlados com o uso de somapacitano noutras indicações, como a síndrome de Turner, a baixa estatura idiopática, o pequeno para a idade gestacional e a síndrome de Noonan.

Em adultos, o somapacitano foi a 1ª HC de longa ação aprovada para o tratamento do défice de HC nos Estados Unidos, Europa e Japão.⁴⁷

Formulações com Proteínas de Fusão

As proteínas de fusão prolongam a semivida e reduzem a clearance da HChr, podendo aumentar o peso molecular relacionado com a distribuição nos tecidos. Foram desenvolvidas proteínas de fusão com a albumina, fragmentos de imunoglobulinas customizados, o peptídeo C terminal (CTP) da cadeia da gonadotrofina coriônica humana, entre outros.³⁷

O somatrogon (Ngenla®, Pfizer) é uma glicoproteína composta pela sequência de aminoácidos da HC humana com três cópias do CTP, com peso de 47,5 kDa. A glicosilação e os domínios CTP são responsáveis pelo prolongamento da semivida do somatrogon, permitindo uma posologia semanal.

Foi efetuado um estudo aleatorizado multicêntrico, em regime aberto e controlado de fase 3, em que os pacientes foram aleatorizados 1:1 para efetuarem terapêutica com somatrogon (0,66 mg/kg/semana) ou somatropina 1x/dia (0,24 mg/kg/semana) durante 12 meses. Foram incluídas 224 crianças com défice de HC. O objetivo primário foi a avaliação da VC ao fim de 12 meses. A VC foi de 10,10 cm e de 9,78 cm/ano respetivamente, no grupo do somatrogon e no grupo da somatropina. Ambas as terapêuticas foram bem toleradas, com uma percentagem similar de eventos adversos ligeiros a moderados (somatrogon: 78,9%, somatropina: 79,1%). Os autores concluem que a eficácia do somatrogon de administração semanal não foi inferior à somatropina diária, e que apresentam perfis semelhantes de segurança e tolerabilidade.⁴⁸

O somatrogon está aprovado para uso na criança com défice de HC pela EMA desde fevereiro de 2022 e pela FDA desde junho 2023 e é a primeira HC de longa ação aprovada em Portugal, em crianças a partir dos 3 anos de idade.

Estão a ser desenhados ensaios clínicos multinacionais com somatrogon noutras indicações e já começaram também a ser publicados estudos que demonstram uma relação custo-benefício favorável desta formulação em relação à HC de administração diária, da qual destacamos o estudo efetuado numa população pediátrica espanhola com défice de HC.⁴⁹

Após a administração da HC de longa ação, os níveis séricos e o pico da HC e de IGF-1 ao longo dos dias variam de acordo com

o mecanismo usado para prolongamento da ação da hormona de crescimento.^{26,37}

Após a administração de Jintrolong[®], a concentração sérica de IGF-1 aumenta de forma sustentada e o pico máximo ocorre 2 dias após a administração, permanecendo elevado até ao 7º dia.⁴³

Atualmente está recomendado monitorizar os níveis de IGF-1 4,5 dias após a administração da lonapegsomatropina.⁴¹

Nos casos de administração semanal de somatogron, as amostras colhidas no 2º e 3º dias irão fornecer uma estimativa do pico sérico de IGF-1 e as amostras recolhidas cerca de 96 horas (4 dias) após a toma irão estimar a média do SDS IGF-1. A colheita num dia aleatório após a toma irá necessitar da utilização de modelos matemáticos de farmacocinética/farmacodinâmica que foram criados para o efeito e que estão atualmente em fase de aperfeiçoamento pela Pfizer.⁴⁸

De forma idêntica para o somapacitano, o valor médio do SDS IGF-1 é obtido 4 a 5 dias após a toma, permitindo aos clínicos o ajuste da dose.⁴⁶

Hormona de Crescimento: Futuro

A investigação relacionada com a HC de longa ação tem sido extensa, quer na procura de novos métodos de desenvolvimento de formulações, quer no desenho de ensaios clínicos para o estudo da utilização de HC de longa ação noutras indicações.³⁷

No entanto várias questões ainda estão por responder. Que grupo de doentes irá beneficiar mais com a injeção semanal; haverá uma melhor adesão à terapêutica; a eficácia a longo prazo, a monitorização e o perfil de segurança será idêntico para as diferentes formulações da HC de longa ação; irão as novas formulações originar efeitos laterais adversos não observados com a HC diária e por fim qual o seu custo-benefício.^{50,51}

É essencial a monitorização da experiência na utilização das hormonas de crescimento na prática clínica e os registos são ferramentas valiosas para a compilação de dados dos doentes, que permitem avaliar a efetividade e segurança do tratamento e ainda descrever aspetos epidemiológicos relacionados com crescimento, com o objetivo de medir os resultados do tratamento e explorar formas de melhorar os cuidados de saúde prestados aos doentes.⁵²

Conclusão

Os estudos publicados do uso da HC de longa ação em doentes com défice de HC têm demonstrado a não inferioridade da sua eficácia e um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante à HC diária.⁵¹ A diminuição do número de administrações de 365 para 52 por ano irá seguramente ter uma menor interferência no dia-a-dia das crianças e dos seus cuidadores, permitirá uma melhoria da qualidade de vida e otimização da adesão à terapêutica com o objetivo final de melhorar os resultados obtidos com a terapêutica.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Teresa Borges, Maria João Oliveira: pesquisa de literatura e redação do artigo.

Maria João Oliveira: revisão crítica.

Teresa Borges: revisão crítica e aprovação final.

Todos os autores aprovaram a versão final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: Laboratórios Pfizer (os autores foram pagos como consultores pela Pfizer para o desenvolvimento deste artigo de revisão).

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: Pfizer Laboratories (the authors were paid as consultants by Pfizer for the development of this review article).

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

References / Referências

1. Direção Geral da Saúde. Norma DGS – 10/2013 de 31/05/2013. Lisboa:DGS; 2013.
2. World Health Organization. The WHO child growth standards. [Accessed on February 21, 2008] Available at: www.who.int/childgrowth/standards/en/
3. Lifshitz F, Cervantes CD. Short stature. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker;1996. p.3.
4. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970; 45:755.
5. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res*. 2021;57-58:101392. doi: 10.1016/j.ghir.2021.101392.
6. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res*. 1993;40:37-47. doi: 10.1159/000183766.
7. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19:717.
8. Ho KK, O'Sullivan AJ, Burt MG. The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy. *J Endocrinol*. 2023;257:e220197. doi: 10.1530/JOE-22-0197.
9. Fritsche CF, Klebs E. Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. *Klinische und Pathologische Anatomische Untersuchungen*. Berlin: Vogel;1884.
10. Babinski JF. Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Revue Neurol*. 1900;8:531-3.
11. Fröhlich A. Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie. *Wiener Klinische Rundschau*. 1901;15:833-6.
12. Evans HM, Long JA. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and oestrus cycles of the rat. *Anat Res*. 1921;21:62-3.
13. Li CH, Evans HM. The isolation of pituitary growth hormone. *Science*.1944;99:183-4.
14. Li CH, Dixon JS. Human pituitary growth hormone. 32. The primary structure of the hormone: revision. *Arch Biochem Biophys*. 1971;146:233-6.
15. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18:901-3.
16. Roos P, Fevold HR, Gemzell CA. Preparation of human growth hormone by gel filtration. *Biochim Biophys Acta*. 1963;74:525-31.
17. Soyka LF, Ziskind A, Crawford JD. Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary hormone (Raben). *N Engl J Med*. 1964;271:754-64.
18. Kastrup DW, Christiansen JS, Anderson JK, Orskov, H. Increased growth rate following transfer to daily sc. administration from three weekly injection of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol*. 1983;104:148-52.
19. Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T, Arentzen R, Itakura K, Yansura DG, et al. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature*. 1979;281:544-8. doi: 10.1038/281544a0.

20. Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:483-503. doi: 10.1053/beem.2002.0206.
21. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:219-28. doi: 10.1210/jc.2006-1409.
22. Schaefer F, Chen Y, Tsao T, Nouri P, Rabkin R. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest.* 2001;108:467-75. doi: 10.1172/JCI11895.
23. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63. doi: 10.1007/s40618-015-0312-9.
24. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5377-81. doi: 10.1210/jc.2005-0995.
25. Bastos M. Newsletter: Comissão Nacional de Normalização para a Hormona de Crescimento. [consultado Jan 2024] Disponível em: <https://www.spedp.pt/>
26. Steiner M, Frank J, Saenger P. Long-acting growth hormone in 2022. *Pediatr Investig.* 2023;7:36-42. doi: 10.1002/ped4.12358.
27. Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:S178-S184.
28. Acerini CL, Wac K, Bang P, Lehwalder D. Optimizing patient management and adherence for children receiving growth hormone. *Front Endocrinol.* 2017;8:313.
29. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One.* 2011;6:e16223. doi: 10.1371/journal.pone.0016223.
30. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008;30:307-16. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.02.017.
31. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *Plos One.* 2018;13:e0206009. doi: 10.1371/journal.pone.0206009.
32. Farfel A, Shalitin S, Morag N, Meyerovitch J. Long-term adherence to growth hormone therapy in a large health maintenance organization cohort. *Growth Horm IGF Res.* 2019; 44:1-5. doi: 10.1016/j.ghir.2018.10.004.
33. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008;14:143-54.
34. Mancini A, Vergani E, Bruno C, Palladino A, Brunetti A. Relevance of adherence monitoring in adult patients with growth hormone deficiency under replacement therapy: preliminary monocentric data with Easypod™ connect. *Front Endocrinol.* 2019; 10:416.
35. Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying potentially modifiable factors associated with treatment non-adherence in paediatric growth hormone deficiency: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:221-7.
36. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H, et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:781-93. doi: 10.21147/PPA.S239196.
37. Miller B S, Velazquez E, Yuen K CJ. Long-acting growth hormone preparations – current status and future considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:e2121-33. doi: 10.1210/clinem/dg149.
38. Lippe B, Frasier S D, Kaplan S A. Use of growth hormone-gel. *Arch Dis Childhood.* 1979; 54:609-13.
39. Reiter EO, Attie KM, Moshang T Jr, Silverman BL, Kemp SF, Neuwirth RB, et al. A multicenter study of the efficacy of sustained release GH in the treatment of naïve pediatric patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4700-6.
40. Hwang JS, Lee HS, Lee K, Yoo H, Lee D, Suh B, et al. Once-weekly administration of sustained-release growth hormone in Korean prepubertal children with idiopathic short stature: a randomized, controlled phase II study. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90:54-63.
41. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapad E, Lin Z, et al. Weekly Lonapegsomatroin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: 3184-95. doi: 10.1210/clinem/dgab529.
42. Yuen KC, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and potential pitfalls of long-acting growth hormone analogs. *Front Endocrinol.* 2021;12:637209. doi: 10.3389/fendo.2021.637209.
43. Luo X, Hou L, Liang L, Dong G, Shen S, Zhao Z, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase II multicenter, randomized studies. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177:195-205.
44. Du H, Wu D, Yi P, Bai X, Luo Y, Yang H, Chen S, Pan H, Zhu H. Evaluation of efficacy and safety of long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35:511-7. doi: 10.1515/jpem-2021-0735.
45. European Medicines Agency. CHMP Safety Working Party Response to the Paediatric Committee regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. [accessed Jan 2024] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-december-2015_en.pdf
46. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL4 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:3378-88. doi: 10.1210/clinem/dgad095.
47. Bidlingmaier M, Biller BM, Clemmons D, Jorgensen JO, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol.* 2022; 13:1040046. doi: 10.3389/fendo.2022.1040046.
48. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e2717-28. doi: 10.1210/clinem/dgac220.
49. Crespo A M A, Castro-Feijóo L, Labarta-Aizpun J I, Peral C, Barrueta J A, Rubio-Rodriúes D, Rubio-Terres C. Cost-effectiveness of somatrogen in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23:1139-46. doi: 10.1080/14737167.2023.2256473
50. Boguszewski MC, Boguszewski CL. Update on the use of long-acting growth hormone in children. *Curr Opin Pediatr.* 2024; 36:437-41. doi: 10.1097/MOP.0000000000001362.
51. Steiner M, Frank J, Saenger P. Long-acting growth hormone in 2022. *Pediatr Investig.* 2023; 7:36-42. doi: 10.1002/ped4.12358.
52. Eslami P, Sayarifard F, Safdari R, Shahmoradi L, Karbasi Z. Global perspective on pediatric growth hormone registries: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35:709-26. doi: 10.1515/jpem-2022-0045.



Artigo Revisão

Tiroidite de Riedel: Caso Clínico e Revisão Bibliográfica



Olga Gutu ^{a,*}, António Afonso ^a, Ana Agapito ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição / Hospital Curry Cabral-CHULC, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-06-26

Accepted/Aceite: 2024-08-12

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Tiroidite/diagnóstico;

Tiroidite/tratamento farmacológico.

Keywords:

Thyroiditis/diagnosis;

Thyroiditis/drug therapy.

R E S U M O

A tiroidite de Riedel é uma doença inflamatória crónica da tiroide caracterizada por um processo invasivo e fibrótico com destruição da glândula e infiltração dos tecidos adjacentes.

Apresentamos o caso clínico de doente do sexo feminino com uma história de bócio multinodular e sintomas compressivos com tiroide de consistência pétreia. A citologia documentou fragmentos de tecido fibrótico parcialmente hialinizado compatível com tiroidite de Riedel. Foi submetida a cirurgia sendo possível realizar apenas descompressão central. O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de tiroidite de Riedel. No pós-operatório, após a instituição de levotiroxina e prednisona, verificou-se diminuição marcada do volume da tiroide e regressão dos sintomas compressivos. Passado 10 anos desenvolveu fibrose retroperitoneal que condicionou atrofia do rim esquerdo.

Riedel's Thyroiditis: Case Report and Literature Review

A B S T R A C T

Riedel's thyroiditis is a chronic inflammatory thyroid disease characterized by an invasive and fibrotic process with destruction of the gland and infiltration of adjacent tissues.

We present the case of a female patient with a history of multinodular goiter and compressive symptoms. Physical examination revealed a stone-hard thyroid; fine-needle aspirate documented fragments of partially hyalinized fibrotic tissue compatible with Riedel's thyroiditis. The patient was submitted to surgery, being possible to perform only a central decompression; histology confirmed the diagnosis of Riedel's thyroiditis. Postoperatively, after institution of levothyroxine and prednisolone, regression of compressive symptoms and marked decrease in thyroid volume were observed. After 10 years the patient developed retroperitoneal fibrosis that conditioned left kidney atrophy.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: olgagutu10@yahoo.com (Olga Gutu)

Rua Engenheiro Rodrigues de Carvalho lote 7 B 3-DTO, 1950-122, Lisboa

Introdução

A tiroidite de Riedel (TR) é uma patologia crônica rara, caracterizada por um extenso processo inflamatório, proliferativo e fibrótico, envolvendo a tireoide e as estruturas adjacentes.^{1,2} A fibrose pode invadir os músculos, a traqueia, o esôfago, as artérias carótidas, as paratíroides e os nervos laríngeos.³

Foi reconhecida pela primeira vez em 1883 pelo neurologista alemão Bernhard Riedel que usou o termo de *Eisenharte Struma* para descrever a consistência pétrea da tireoide e a fixação às estruturas vizinhas^{4,5}; em 1896 e 1897 publicou três casos clínicos caracterizados por bócio pétreo e sintomas associados a compressão traqueal.^{2,4} Na literatura estão descritos cerca de 200 casos de TR.⁶

Tem uma incidência estimada de 1 caso em cada 100 000 pessoas, sendo quatro vezes mais frequente em mulheres com um pico entre os 30 e os 50 anos.^{1,6,7}

A etiologia não está totalmente esclarecida. Tem sido sugerido que a TR possa resultar de um processo autoimune ou ser uma lesão fibrótica primária ou uma manifestação local da doença relacionada com a IgG4.⁸

Clinicamente a TR caracteriza-se por bócio de volume variável, compressivo e de consistência pétrea. Na maioria dos casos, o resultado da punção aspirativa com agulha fina é inconclusivo e o diagnóstico definitivo é histológico.

Não existe um consenso relativamente ao tratamento da TR. A cirurgia, frequentemente difícil e raramente curativa, tem como principal objetivo a descompressão das estruturas adjacentes. No tratamento farmacológico, os glucocorticoides são os fármacos de primeira linha e têm como objetivo diminuir o volume da tireoide e atrasar a progressão da doença.^{1,8} Nos casos que não respondem ou recidivam após a suspensão da corticoterapia, o tamoxifeno, o micofenolato e o rituximab podem ser outras opções.^{1,8,9}

Uma vez que a TR está associada a manifestações fibróticas sistêmicas, o acompanhamento a longo prazo é aconselhável.

Caso Clínico

Uma mulher com 72 anos, caucasiana, foi referenciada à consulta de Endocrinologia em 2002 por bócio multinodular com 5 anos de evolução. Referia aumento recente das dimensões do bócio, cansaço fácil, disfonia e dispneia para pequenos esforços.

À observação apresentava estridor laríngeo e à palpação identificava-se tireoide de dimensões aumentadas, indolor e com superfície bosselada e consistência pétrea.

As provas de função tiroideia eram normais: com TSH de 0,53 uUI/mL (0,35-4,94 uUI/mL) e T4 livre de 1,2 ng/dL (0,70-1,48 ng/dL). Os anticorpos anti-peroxidase tiroideia e anti-tireoglobulina eram negativos. Era portadora de ecografia da tireoide que documentava glândula tiroideia marcadamente heterogênea e assimétrica por aumento do volume do lobo esquerdo (com 65 e 38 mm respetivamente nos planos longitudinal e transversal), onde se identificavam vários esboços nodulares, dois deles com 9 mm de diâmetro. O lobo direito e o istmo apresentavam dimensões normais.

A tomografia computadorizada (TC) cervical mostrou um aumento assimétrico do volume global da tireoide, por predomínio do lobo esquerdo, que se prolongava inferiormente para o mediastino superior causando uma diminuição das dimensões transversais da traqueia. A densidade habitual do tecido tiroideu apenas se encontrava conservada na porção superior do lobo direito, sendo a restante tireoide hipodensa. Não se visualizaram adenopatias cervicais (Fig. 1A).

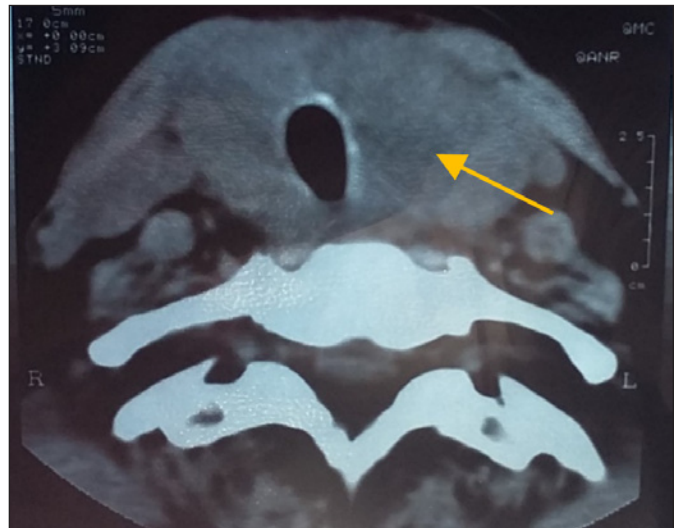


Figura 1A. MTC cervical antes da cirurgia: aumento assimétrico do volume global da tireoide de predomínio esquerdo que se prolonga inferiormente para o mediastino superior, causando diminuição das dimensões transversais da traqueia.

Realizou uma citologia aspirativa com agulha fina do lobo esquerdo que mostrava esfregaços formados por linfócitos, plasmócitos, células foliculares isoladas e fragmentos de tecido fibrótico parcialmente hialinizado. Estes achados citológicos eram compatíveis com TR.

Em março de 2002 foi submetida a cirurgia. Apenas foi possível realizar uma descompressão central, por apresentar consistência pétrea da tireoide e invasão das estruturas vasculares do pescoço e dos músculos pré-tiroideus (Fig. 1B).

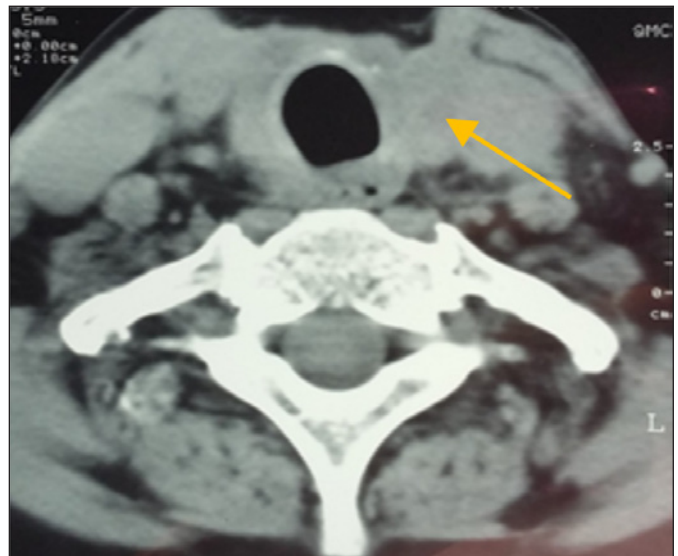


Figura 1B. TC cervical pós cirurgia: tireoidectomia parcial do lobo esquerdo; dimensões transversais da traqueia conservadas com o seu calibre mantido.

O estudo histológico da peça operatória revelou tecido fibro-hialino esclerosante compatível com TR. No período pós-operatório, após instituição de terapêutica com levotiroxina 100 mcg/dia e prednisolona 10 mg/dia, verificou-se regressão gradual dos sintomas compressivos e diminuição marcada do volume da tireoide. Em 2005 a dose de prednisolona foi diminuída para 5 mg /dia.

A doente necessitou de terapia da fala e reabilitação respiratória (lesão do nervo laríngeo recorrente secundário a cirurgia).

Em 2012, na sequência de lombalgia intermitente, realizou TC abdomino-pélvica que revelou a presença de massa retroperitoneal com atrofia renal esquerda (Fig. 2). Foi efetuada a biopsia da lesão cujo exame histopatológico confirmou fibrose retroperitoneal.

A ecografia da tireoide realizada nessa data revelava glândula de pequenas dimensões (lobo direito com 28x12 mm e lobo esquerdo com 17x6 mm, respetivamente nos diâmetros longitudinal e transversal). As dimensões da tireoide têm permanecido estáveis.

O valor sérico da IgG4, doseada em 2019, era normal [0,349 g/L (valores de referência: 0,01-3,91 g/L)].

Atualmente, a doente mantém terapêutica com levotiroxina 100 mcg/dia e com prednisolona 5 mg/dia e está assintomática, sem evidência clínica ou imagiológica de outros focos de fibrose.

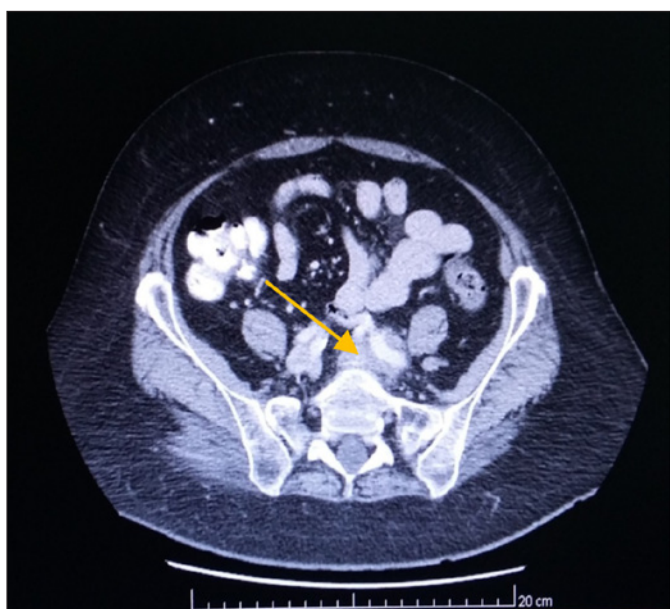


Figura 2. TC abdomino-pélvica (a seta indica a fibrose retroperitoneal).

Tabela 1. Evolução dimensional da tireoide durante o follow-up.

Ano	Dimensões do lobo esquerdo (mm)	Dimensões do lobo direito (mm)
2002/antes da cirurgia	65x38	normal
2003	44x16	29x22
2004	40x14	28x18
2006	17x6	30x18
2009	16x7	30x14; nódulo 16x4
2012	17x6	28x12; nódulo 16x4
2014	17x6	28x12; nódulo 15x6
2016	16x10	30x11; nódulo 16x7
2018	13x8	30x15; nódulo 16x5

Discussão

A tiroidite de Riedel é uma doença rara. A etiologia ainda não está totalmente esclarecida, sendo a autoimunidade, a fibrosclerose multifocal e a doença sistémica relacionada com a IgG4 propostas como principais mecanismos etiopatogénicos.

A positividade dos autoanticorpos antitiroideos, as características anatómo-patológicas do infiltrado celular (presença de linfó-

citos, células plasmáticas e histiócitos), a vasculite focal e resposta favorável à corticoterapia apoiam a teoria de autoimunidade.^{1,4} Desconhece-se se os auto-anticorpos são patogénicos ou apenas refletem a exposição do sistema imunitário a antígenos libertados na sequência da destruição fibrosa do parênquima tiroideu.^{4,7}

Há autores que afirmam que a TR é uma manifestação local de um processo esclerosante sistémico – a fibrosclerose multifocal. Trata-se de um processo fibrótico difuso que envolve vários órgãos: orbita, glândulas lacrimais, parótidas, mediastino, retroperitoneu, pâncreas, pulmões e ductos biliares.^{3,7,10,11} Cerca de um terço dos doentes com TR tem manifestações fibróticas extra-cervicais que, geralmente, surgem nos 10 anos seguintes ao diagnóstico^{5,12}; o envolvimento orbitário pode ser similar ao da orbitopatia de Graves.⁹

Ultimamente, tanto a TR quanto a fibrosclerose multifocal têm sido relacionadas com outra entidade denominada doença relacionada com a IgG4 (DR-IgG4).^{3,9,11,13} Descrita pela primeira vez em 1961, a DR-IgG4 foi reconhecida como uma patologia sistémica em 2003. É caracterizada por uma infiltração de plasmócitos IgG4 positivos que conduz à inflamação e consequente fibrose em graus variáveis.^{3,13}

As manifestações mais comuns da DR-IgG4 são a pancreatite autoimune, a sialadenite (principalmente, das glândulas submandibulares e parótidas), a doença orbital (em particular a dacrioadenite), as linfadenopatias e a fibrose retroperitoneal.^{3,11} Mais raramente estão envolvidos os rins, a aorta, o intestino e a próstata.^{3,11}

Os achados histológicos incluem a presença de infiltrado linfoplasmocitário rico em IgG4 (infiltração de células plasmáticas >10/campo e razão IgG4/IgG >40%), fibrose com padrão storiform, eosinofilia moderada e flebite obliterativa.^{3,13,14} A maioria dos doentes apresenta níveis séricos de IgG4 elevados; no entanto em até 40% as concentrações são normais, mesmo quando presentes os achados histopatológicos clássicos tal como se verificou na nossa doente.^{3,7,15} Por este motivo, e também por a IgG4 se encontrar elevada em outras condições clínicas como infeções, doenças inflamatórias e em 5% da população saudável, o seu doseamento sérico tem baixa especificidade e sensibilidade diagnóstica.^{3,7} Os níveis séricos de IgG4, quando elevados, são proporcionais ao número de órgãos envolvidos e, geralmente, diminuem com a corticoterapia.^{3,4}

A favor da teoria da doença sistémica relacionada com a IgG4 estão os casos descritos de TR com níveis séricos aumentados da IgG4, presença histopatológica de infiltrado rico em células plasmáticas positivas para IgG4 e que se associam a processos fibroscleróticos sistémicos.^{1,5,9}

Apesar de haver alguns relatos de formas assintomáticas de TR, na maioria dos casos, a doença manifesta-se com o agravamento de um bócio pré-existente condicionando sintomas compressivos tais como a dispneia, a disфонia, a disfagia ou o estridor laríngeo com exemplificado no presente caso clínico.^{4,5,7,9,11} Tipicamente é palpável um bócio de dimensões variáveis, unilateral ou bilateral, de consistência pétrea, como referido na nossa doente. Os gânglios linfáticos regionais não estão envolvidos.⁴

Na avaliação analítica verifica-se habitualmente eutiroidismo. O hipotiroidismo poderá surgir em cerca 30% dos casos devido à extensa substituição da glândula pelo tecido fibrótico.^{5,9,10} Foram descritos casos raros de hipertiroidismo.¹ Os anticorpos anti-peroxidase tiroidea e anti-tiroglobulina são positivos em dois terços dos casos, geralmente com títulos mais baixos do que na tiroidite de Hashimoto.^{4,7}

O envolvimento das paratiroides pode conduzir a hipoparatiroidismo. Há descrição de casos de recuperação funcional das

paratiroides após tratamento cirúrgico ou corticoterapia.⁸

Os exames de imagem são inespecíficos. A ecografia tiroidea evidencia um padrão heterogêneo de predomínio hipocogênico com hipovascularização no estudo eco-doppler. A cintigrafia tiroidea mostra hipofixação do radioisótopo. A tomografia computadorizada é o exame de eleição para caracterização do grau da extensão fibrótica; a tiroide neste caso tem um padrão hipodenso. A ressonância magnética nuclear revela imagens hipointensas em T1 e T2.^{1,5,7,9,16} Os exames descritos não fazem a distinção entre TR e processo maligno.⁵

A citologia geralmente não é diagnóstica devido à escassez das células epiteliais e às dificuldades técnicas na sua execução^{4,7}; no entanto, no nosso caso foi sugestiva de TR.

O diagnóstico definitivo da TR é histopatológico, - a partir de uma biópsia aberta ou cirurgia descompressiva- e baseia-se nos critérios macroscópicos e microscópicos de Beahrs (1957).^{5,7,8,17,18}

São critérios macroscópicos a presença de tecido tiroideo avascular, duro e branco e que se corta como cartilagem. Os critérios microscópicos incluem a infiltração da tiroide com tecido fibrótico, hialinizado que contem linfócitos, plasmócitos e eosinófilos, a extensão da fibrose a estruturas adjacentes, a evidência de flebite oclusiva e a ausência de células gigantes, oncócitos foliculos linfóides, granulomas e células neoplásicas.^{5,7,8,17,18}

Entre as patologias benignas, o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a variante fibrosante da tiroidite de Hashimoto (VFTH). Esta caracteriza-se por níveis mais altos de auto-anticorpos, abundante infiltrado linfóide, presença de células oncócitas e ausência de fibrose extra-cervical e da flebite.⁶⁻⁹ Adicionalmente, na imunofenotipagem há prevalência de cadeias leves kappa na VFTH enquanto que na TR há predomínio de cadeias lambda.⁷

No diagnóstico diferencial com as patologias malignas contam-se o carcinoma anaplásico da tiroide, o linfoma e o sarcoma.^{4,7}

As complicações locais da TR incluem o envolvimento das cordas vocais, a síndrome de Horner e a flebite oclusiva das veias cervicais que pode resultar em trombose do seio venoso cerebral.¹⁷

O curso da doença é muito variável, desde as formas autolimitadas que podem evoluir para remissão espontânea às formas mais agressivas associadas a uma extensa infiltração extra-cervical.¹² No entanto, a morte devido ao compromisso das vias aéreas é extremamente rara.¹²

Não existe tratamento específico. Devido à raridade de doença e ausência de estudos clínicos não há um consenso quanto a terapia inicial. A cirurgia está indicada para alívio dos sintomas compressivos e para estabelecer o diagnóstico definitivo.¹⁶ Esta, geralmente, limita-se a istmectomia, sendo que os processos cirúrgicos extensos estão associados a maior risco de complicações.¹⁶ No nosso caso a tiroidectomia foi impossibilitada pela consistência pétreo da tiroide e pela incapacidade de delimitação da lesão das estruturas adjacentes. Numa série de dezoito doentes com TR, apesar de intervenção cirúrgica limitada (istmectomia ou lobectomia) e equipas cirúrgicas experientes, houve complicações (paralisia da corda vocal ou hipoparatiroidismo) em 39% dos casos.²⁰

No tratamento farmacológico, os glucocorticoides são os fármacos de primeira linha mostrando eficácia na maioria dos casos, particularmente em doentes com inflamação ativa.^{12,15} Os glucocorticoides reduzem a produção das citocinas pro-inflamatórias diminuindo o volume da tiroide e consequentemente os sintomas compressivos.¹⁷ As doses iniciais de prednisolona podem chegar até 100 mg por dia com doses de manutenção de 40-60 mg por dia.^{11,12} A resposta à terapêutica é variável, com alguns doentes a apresentarem benefício a longo prazo e outros recidivarem após a suspensão.^{12,15}

O uso de tamoxifeno associado ou não à corticoterapia, mostrou eficácia na diminuição do volume de tiroide e das queixas compressivas.^{1,5,9} O fármaco inibe a proliferação de fibroblastos através da expressão do TGF-beta.^{1,9,11} As doses habituais são de 10 a 30 mg duas vezes por dia. Numa série de 4 doentes com TR medicadas com tamoxifeno houve redução de 50% do volume da tiroide; contudo em outra série, em três de seis doentes verificou-se progressão da doença.⁷

Para os casos refratários à corticoterapia e ao tamoxifeno, existem algumas alternativas terapêuticas. O micofenolato tem sido utilizado em associação com doses altas de prednisolona (100 mg/dia) mostrando redução significativa do volume do bócio; no entanto tem aplicação limitada devido aos efeitos secundários graves (pancitopenia, insuficiência renal e hemorragia gastrointestinal).¹²

O rituximab, um anticorpo monoclonal, tem mostrado eficácia em pacientes com doença associada com a IgG4; foram descritos casos de TR refratária em que o rituximab mostrou eficácia na regressão dos sintomas compressivos.^{12,21} A resposta à terapia parece estar relacionada com o grau de fibrose e à agressividade da doença.^{12,21}

Conclusão

Deve suspeitar-se de TR em doentes com bócio pétreo e sintomas compressivos.

A TR pode associar-se a processo fibrótico extracervical sistémico pelo que uma vez estabelecido o diagnóstico, devem pesquisar-se situações de fibrose em outros órgãos.

Apesar do elevado grau de suspeição, dada a raridade e as características da doença, o diagnóstico definitivo da TR exige confirmação histológica.

O tratamento com glucocorticoides continua a ser o tratamento da primeira linha tendo como objetivo diminuir o volume da tiroide e atrasar a progressão da doença, o que sucedeu no nosso caso. A intervenção cirúrgica deve ser limitada ao alívio dos sintomas, à exclusão de malignidade e à confirmação histopatológica da doença, evitando-se cirurgias extensas.

Uma vez que a ocorrência de fibrose noutros órgãos pode surgir anos após o diagnóstico inicial, tal como sucedeu na nossa doente, o seguimento a longo prazo é indispensável.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

OG: Pesquisa de literatura e redação do artigo.
A. Afonso, Ana Agapito e OG: Revisão crítica.
Todos os autores aprovaram a versão final.

OG: Literature search and writing the article.
A. Afonso, Ana Agapito, OG: Critical revision.
All authors approved the final version.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Rajkova Z, Gajanin R, Pavkovic I, Kovacevic P, Kovacevic T. A case of Riedel's thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 2016;12:339-43. doi: 10.4183/aeb.2016.339.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 1988;90:715-22. doi: 10.1093/ajcp/90.6.715.
- Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1312-8. doi: 10.1002/acr.20215.
- Guerin CK. Riedel Thyroiditis. *Medscape.* 2017 [accessed April 2022] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/125243-print>
- Shrestha RT, Hennessey JV. Acute and subacute, and Riedel's Thyroiditis. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com; 2015.
- Chong Xi R, Hong Qiao W, Yan L. Severe trachea compression caused by Riedel's thyroiditis: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg.* 2016;12:18-20. doi: 10.1016/j.amsu.2016.10.005.
- Burch HB. Infiltrative thyroid disease. *UpToDate* 2019. [accessed April 2022] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/infiltrative-thyroid-disease>
- Iwakura MS, Fontes R. Uso de tamoxifeno no tratamento da tiroidite de Riedel: Relato de um caso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48: 903-8.
- Hennessey JV. Riedel's thyroiditis : a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3031-41. doi: 10.1210/jc.2011-0617.
- de Lange WE, Freling NJ, Molenaar WM, Doorenbos H. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): a manifestation of multifocal fibrosclerosis? A case report with review of the literature. *Q J Med.* 1989;72:709-17.
- Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, Catrina SB, Karefylakis C, Calissendorff J. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine.* 2018;60:185-92. doi: 10.1007/s12020-018-1526-3.
- Hunt L, Harrison B, Bull M, Stephenson T, Allahabadia A. Rituximab: a novel treatment for refractory Riedel's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:17-0132. doi: 10.1530/EDM-17-0132.
- Takehima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, et al. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 2015;62:725-31. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0175.
- Moutsopolous HM, Fragoulis GE, Stone JH. Diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related disease. *UpToDate* 2019 [accessed April 2022] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-igg4-related-disease>
- Vieira A, Carrilho F, Carvalheiro M. Tiroidites aguda e subaguda. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2010;5:83-90.
- Wang CJ, Wu TJ, Lee CT, Huang SM. A misdiagnosed Riedel's thyroiditis successfully treated by thyroidectomy and tamoxifen. *J Formos Med Assoc.* 2012;111:719-23. doi: 10.1016/j.jfma.2012.07.012.
- Teixeira EO, Valle ST, Oliveira DS, Sarubi HC. Tiroidite de Riedel simulando neoplasia maligna da tiroide. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2014;43:184-6.
- Darouchi M, Constanthin PE. Riedel's thyroiditis. *Radiol Case Rep.* 2016;11:175-7. doi: 10.1016/j.radcr.2016.05.017.
- Blanco VM, Páez CA, Victoria AM, Arango LG, Arrunategui AM, Escobar J, et al. Riedel's Thyroiditis: Report of Two Cases and Literature Review. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:5130106. doi: 10.1155/2019/5130106.
- Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, Sebo TJ, Fatourechi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid.* 2011;21:765-72. doi: 10.1089/thy.2010.0453.
- Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, Cherk M, Topliss DJ. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3543-9. doi: 10.1210/jc.2012-4050.



Artigo Revisão

Micronutrient Deficiencies in Post-Bariatric Patients: An Undervalued Consequence



✉ Maria Manuel Silva ^{a,*}, Eva Lau ^a, Ana Varela ^a, Paula Freitas ^a, Davide Carvalho ^a

^a Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-06-23

Accepted/Aceite: 2024-01-23

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Bariatric Surgery/adverse effects;
Dietary Supplements;
Micronutrients / administration & dosage.

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica/efeitos adversos;
Suplementos Alimentares;
Micronutrientes/administração e dosagem.

A B S T R A C T

Bariatric surgery remains the most effective long-term therapy for patients with severe obesity. Micronutrient deficiencies are common problem in post-bariatric patients and a strict follow-up is needed. The goal of this article is to summarize the most frequent deficiencies and the recommendations on their management.

A literature review on the topic was carried out, and 57 articles were included.

The information was organized into eleven sections and subsections: pre-operative evaluation, bariatric procedures, post-operative evaluation, deficiencies after bariatric surgery (thiamine; vitamin D and calcium; vitamin B12 and iron; folic acid; fat-soluble vitamins; minerals – zinc and copper), conclusion.

Late adverse events, namely micronutrient deficiencies, are now challenging the benefit–risk balance of bariatric surgery. It was initially thought that Roux-en-Y gastric bypass could lead to a larger micronutrient deficit when compared to sleeve gastrectomy. Currently, there are no certainties and more studies are needed. Since the majority of patients are relatively young, the long-term follow-up is large. So, there is a need for acquisition of special knowledge and skills by the medical team in primary care setting, once follow-up in specialized centres is limited.

Micronutrient deficiencies are the most common problem in post-bariatric patients and needs to be evaluated, at least yearly, after surgery. Nowadays there are recommendations that can guide clinicians in the management of these patients. However, it is necessary studies with similar methodological approaches to reach more accurate conclusions.

Deficiências de Micronutrientes Pós-Cirurgia Bariátrica: Uma Consequência Subvalorizada

R E S U M O

A terapêutica com maior eficácia, a longo prazo, na obesidade grave continua a ser a cirurgia bariátrica. A deficiência em micronutrientes é uma complicação comum, sendo necessário um acompanhamento rigoroso. O objetivo deste artigo é agrupar e resumir os défices nutricionais mais frequentes e as recomendações para o seu tratamento.

Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema, selecionando-se 57 artigos.

A informação foi organizada em onze secções e subsecções: avaliação pré-operatória, tipo de procedimentos cirúrgicos, avaliação pós-operatória, deficiências após cirurgia bariátrica (tiamina; vitamina D e cálcio; vitamina B12 e ferro; ácido fólico; vitaminas lipossolúveis; minerais - zinco e cobre), conclusão.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: maria.manuell@hotmail.com (Maria Manuel Silva)
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar220023>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Os eventos adversos tardios, nomeadamente as deficiências em micronutrientes, poderão condicionar o risco-benefício da cirurgia bariátrica. Estes eventos parecem apresentar uma maior prevalência em pacientes submetidos a bypass gástrico em Y-de-Roux, relativamente a gastrectomia vertical. No entanto, mais estudos são necessários. Relativamente ao seguimento dos pacientes submetidos a cirurgia, o seguimento a longo prazo é habitualmente prolongado, devido à idade jovem da população intervencionada. Sendo o seguimento em centros especializados limitado, há a necessidade de aquisição de conhecimento e competências nesta área por parte dos cuidados de saúde primários.

Conclusão: A deficiência de micronutrientes é o problema mais comum em pacientes pós-cirurgia bariátrica, havendo necessidade de avaliação bioquímica, pelo menos uma vez por ano. Atualmente, existem algumas recomendações que devem orientar os profissionais de saúde no seguimento desses pacientes, mas são necessários estudos com abordagens metodológicas semelhantes para conclusões mais precisas.

Introduction

Overweight and obesity are defined by World Health Organization (WHO) as an abnormal or excessive fat accumulation that represents a risk to health.¹ Although we think of obesity as a “modern day” problem, we can find evidence of obesity in humans in primitive art since the Paleolithic age, giving us a much broader view of this problema.² Nowadays it acquired epidemic proportions. Based on data from WHO, since 1975, obesity has nearly tripled worldwide.¹ Obesity is a risk factor and a causative factor for other diseases (dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM)), causing a problem for health service providers and increasing the global burden of the disease.¹⁻³

Body mass index (BMI) provides the most easy tool for the measurement and evaluation of obesity, being recommended its measurement as a first screening step in evaluating adult and paediatric patients for obesity.^{4,5} Nevertheless, the many advantages in the evaluation of BMI, there are many limitations.⁶ For a more accurate evaluation of cardiovascular risk, it is important to evaluate the waist circumference, assess the cardiorespiratory fitness and evaluate cardiovascular comorbidities.⁷

Many organizations have developed recommendations for the management of obesity.^{4,5,8,9} Lifestyle interventions (multidisciplinary approaches with focus in nutrition, exercise, with psychology and psychiatry guidance) are the first-line treatment. Pharmacological intervention, as adjunct to diet and exercise, is indicated for individuals with a BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² with at least one obesity-related comorbidity.^{4,5,8,9} There are three drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA): orlistat, liraglutide and naltrexone/bupropion combination. Lorcaserin and phentermine/topiramate extended-release only have FDA approval.^{4,5,8-10}

Bariatric surgery (BS) remains the most effective long-term therapy for the management of patients with severe obesity, while changes in lifestyle, such as exercise and diet, do not provide sustained weight loss.³⁻¹¹ BS reduces comorbidities and mortality and current guidelines recommend BS according to BMI and obesity-related comorbidities (see below the criteria to BS).^{10,12} The number of procedures per year has increased,¹³ but this new paradigm in obesity treatment carries out some novel concerns.¹⁴ Regardless of the specific bariatric procedure, the anatomy and function of the gastrointestinal and humoral system are changed. The long-term metabolic effects of these alterations are not fully known.¹⁴ Some of these effects are favourable, such as improvements in insulin resistance with remission of T2DM in some individuals (which became a recommendation to BS in individuals unable to achieve adequate glycaemic control with oral or injectable medications¹⁵) and improvements in blood pressure and dyslipidaemia. Others, like nutritional deficits, profound changes in drug phar-

macokinetics or psychological adaptation to sudden weight loss, might be worrying and should be addressed when monitoring subjects' evolution.^{10,14,16,17}

To ensure that the long-term benefits of weight loss are not surpassed to other problems, there is a need to a strict follow-up with a multidisciplinary team – surgeon, endocrinologist, nutritionist and psychologist. Given the increasing number of bariatric patients in need of a strict follow-up, the necessity of specialized clinicians is escalating. So, there is a need for acquisition of special knowledge and skills by the medical team in primary care setting, once follow-up in specialized centres is limited.

Micronutrient deficiencies are one of the most common and compelling problems, becoming extremely important a long-term follow-up to prevent, detect and treat it. The goal of this article is to summarize the most frequent deficiencies and the recommendations on their management.

Methods

A literature search was performed on PubMed using the conjugated keywords: “Bariatric surgery”, “gastric bypass”, “Roux-en-Y gastric bypass”, “sleeve gastrectomy”, “micronutrient”, “deficiency”, “supplementation”. Initially 181 articles were included. After investigation and selection, 57 articles, which included original and review articles, were comprised, based on their relevance on the subject.

Pre-Operative Evaluation

Indications for BS include a BMI ≥ 40 kg/m²; BMI ≥ 35 kg/m² with at least one obesity related comorbidity (hypertension, T2DM, nonalcoholic fatty liver, obstructive sleep apnea, obesity-hypoventilation syndrome, asthma, or impaired quality of life).¹⁰ As we said previously, since 2016 BS is recommended to treat T2DM in individuals with BMI 30–35 kg/m², if they are unable to achieve adequate glycaemic control with oral or injectable medications.^{12,15,18} Although the actual guidelines only regard BMI and obesity comorbidities, some investigators reinforced the importance of fat location. The accumulation of fat in abdominal area is associated with higher cardiovascular risk when compared with subcutaneous fat in the gluteo-femoral area.^{6,7,19}

Despite these criteria, when BS is considered, it is crucial that the clinician explain the procedure and long-term complications. Also, it is important to evaluate the patient's ability to compliance to dietary changes, exercise and micronutrient supplementation. The majority of micronutrient deficits do not cause immediate consequences and patients tend to undervalue this subject.^{16,17} Subsequently, the need to daily micronutrient supplementation for lifetime should be reinforced since the first appointment.

Although micronutrient deficiencies become more prevalent after surgery, accumulating reports have also demonstrated a high prevalence in pre-surgery evaluation, being important to recognize and treat them prior to surgery.²⁰⁻³²

Ben-Porat *et al*²⁵ evaluated micronutrients deficiencies in 192 patients prior and after sleeve gastrectomy (SG) and found that presence of preoperative micronutrient deficiencies was the strongest predictor of their presence postoperatively. In obese patients, it is common to have, at least, one vitamin or mineral deficiency preoperatively.²⁶ The micronutrients most commonly affected are vitamin D, iron and folate.^{14,22-24,27-32} Iron deficiency is more common in women.²⁹ Lefebvre *et al*²⁷ also evaluated electrolytes, and magnesium deficiency was the most common, with hypomagnesemia occurring in 35.4% of the patients. Some of these deficiencies have been attributed to poor dietary quality, with low dietary micronutrient sources relative to caloric intake.²¹

A routine presurgical screening is recommended with evaluation for levels of thiamine, vitamin B12, folate, iron, vitamin D, fat-soluble vitamins (A, E, K), calcium, zinc and copper. After identification of nutrient deficiencies, supplementation prior to bariatric surgery should be done with improvement in their surgical outcomes.^{16,17,22,33}

Bariatric Procedures

Traditionally, bariatric procedures are classified as restrictive, malabsorptive or a combination of these procedures, based on their mechanisms for weight loss and metabolic control.³⁴ In general, laparoscopic bariatric procedures are preferred over open bariatric procedures due to lower early postoperative morbidity and mortality.¹⁰

Worldwide, SG is the most common procedure,³⁵ followed by Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). In the last years, SG surpassed RYGB in number of procedures per year due to easier surgical procedure, with satisfactory weight loss and remission of comorbidities.³⁶ Nevertheless, some authors argued that SG is less effective, either in weight loss and comorbidities remission.^{37,38}

Depending on the bariatric procedure, we can almost predict the frequency and severity of vitamin and mineral deficiencies. They are uncommon after adjustable gastric band (AGB), a purely restrictive procedure, with a higher incidence after malabsorptive procedures – RYGB, biliopancreatic diversion (BPD) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD/DS).³⁹ These two last procedures are rarely performed nowadays. In SG, the greater curvature of stomach is removed creating a tubular stomach. In some trials, a smaller incidence of micronutrient deficiencies in patients submitted to SG have been found, when compared to RYGB.⁴⁰ The lack of gastrojejunal anastomosis is the most defended explanation. However, some studies showed different results, with similar proportions of micronutrient deficiencies in these two procedures.⁴¹

The reasons for micronutrients deficiencies after BS are several. As we said previously, micronutrient deficiencies before surgery are common and increase the post-surgical probability of their occurrence. After surgery, we have an alteration in the digestive anatomy. There is a reduction on stomach's volume, reducing appetite and volume of food and fluids able to be consumed. This can lead to inadequate nutritional intake, poor eating habits and gastrointestinal symptoms (i.e. gastroesophageal reflux, vomiting). In malabsorptive procedures, there are portions of the small bowel that are excluded from the alimentary path. The impact on nutrients absorption is proportional to the reduction in intestinal absorptive surface area.²³ Also, anatomical changes often lead to

alterations on optimal digestive ambient. SG and RYGB result in diminished acid production and intrinsic factor, which in turn impairs absorption of important nutrients as iron and vitamin B12. This could explain the similar micronutrient deficiencies found between SG and RYGB.^{16,17,41} Another possible cause for micronutrients deficiencies is the higher velocity in the intestinal transit that impairs the absorption of some nutrients.³⁹

Since the two main bariatric procedures worldwide are RYGB and SG, we selected the recommendations for these two. However it is important notice that usually the recommendations do not split the two procedures. Currently, the true specific effect of the procedure is unknown.^{16,17}

Post-Operative Evaluation

Current guidelines recommend a biochemical evaluation every three to six months in the first year post-surgery and every 12 months thereafter.^{10,16,17,33,42}

To summarise the recommendations:

- Routine monitoring of iron, folate, vitamin D and B12^{10,16,17};
- Monitoring of zinc and copper, at least annually, post-RYGB¹⁷;
- Monitoring of vitamin A in all patients in the first year (17), or at least annually following BPD and BPD-DS¹⁶;
- Evaluate serum thiamine levels in cases of otherwise unexplained or unresponsive clinical phenomena in all patients post-bariatric surgery.¹⁰

We systematized the recommendations, dividing, when it exists, preventive supplementation from repletion doses (Table 1).

In patients submitted to RYGB or SG, the European Association for the Study of Obesity (EASO) guidelines suggest supplementation with two adult multivitamin plus mineral supplements (containing iron, folic acid and thiamine), plus 1200-1500 mg of elemental calcium (preferably calcium citrate rather than calcium carbonate), vitamin D (at least 3000 IU, titrated to 25-hydroxyvitamin D levels >30 ng/mL) and vitamin B12 (titrated to maintain normal levels).¹⁶ Also, the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) guidelines and The Clinical Practice Guidelines 2013-update do the same recommendations.^{10,17} Thus, particularly in malabsorptive procedures, routine supplementation is a lifelong requirement irrespective of adequacy of oral intake.^{10,16,17}

These recommendations are considered to be the minimum ongoing requirement for patients following BS and, according to biochemical evaluation, some adjustments will have to be made. Parrot *et al* provide recommendations with supplement doses to prevent deficiency and repletion doses for patients with deficiencies identified.¹⁷

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) should be done before BS and bi-annually thereafter to monitor bone mineral density (BMD) in patients submitted to RYGB, BPD and BPD/DS.¹⁶

Primarily, the patient should be carefully evaluated in bariatric centres with a multidisciplinary team and transferred to primary care over time. The most complex subjects should be referred to a bariatric centre, preferably the one performing the original procedure.^{16,17}

Deficiencies After Bariatric Surgeries

Thiamine

The majority of deficiencies occur a few months after surgery, except thiamine (or vitamin B1) deficiency, which can occur earlier.^{16,17,29} After BS, eating intolerance and vomiting, due to ana-

Table 1. Micronutrient management after bariatric surgery.

Micronutrient		Preventive dosages (daily dose)	Repletion dosages (daily dose)	Notes
Vitamin A	ASMBS	5 000 - 10 000 IU	Without corneal changes: 10 000 – 25 000 IU orally With corneal changes: 50 000 – 100 000 IU IM	
Vitamin D	ASMBS	3 000 IU (until 25(OH)D level >30 ng/mL)	3 000 – 6 000 UI of D3 or 50 000 of D2 1-3 times weekly	- Vitamin D3 is recommended as a more potent treatment than vitamin D2 (17) - Vitamin D deficiency is the most common in pre and postsurgical patients (most frequent after RYGB compared to SG) (17)
	EASO	3000 IU (titrated to 25(OH)D level >30 ng/mL)		
Vitamin E	ASMBS	15 mg (22.4 IU)	90 to 300 mg (100 – 400 IU)	- Optimal therapeutic dose has not been clearly defined - Lactation women: 19 mg (28.4 IU)
Vitamin K	ASMBS	90 - 120 mcg	10 mg parenterally	
Vitamin B1/ Thiamin	ASMBS	12 - 50 mg (from B-complex supplement of multivitamin)	100 mg orally 2-3 times daily 200 mg IV 3 times daily to 500 mg 1-2 times daily	- Thiamin supplementation above the RDA is suggested to prevent deficiency (17) - Simultaneous administration of magnesium, potassium and phosphorus should be given to patients at risk for refeeding syndrome (17) - Prolonged vomiting – neurologic exam + Vitamin B1 (before obtaining confirmatory laboratory data)
	EASO		50-100 mg orally or parenterally	
Vitamin B12	ASMBS	350 to 500 mcg (µg)	1 000 mcg	- Yearly long-term laboratory monitoring is essential
	EASO		-	
Folate	ASMBS	400 – 800 mcg	1 000 mcg	- Women of childbearing age: 800-1000 mcg daily (17) - Folate absorption occurs throughout the entire small bowel
Iron	ASMBS	45 to 60 mg	150 – 300 mg two to three times daily	- Absorption in duodenum and jejunum increases with acid environment - Taking together with vitamin C increases absorption - Calcium supplements, foods containing high amounts of calcium, phytates or polyphenols and acid-reducing medications decrease absorption (17)
Zinc	ASMBS	8 – 22 mg for RYGB 8-11 mg for SG	60 mg twice daily	- Routine supplementation with multivitamins is usually sufficient (16) - To minimize the risk of copper deficiency, it is recommended that for 8 to 15 mg of elemental zinc is added 1 mg copper (17)
Copper	ASMBS	RYGB: 2 mg; SG: 1 mg	3 – 8 mg orally / 2-4 mg IV	- Routine supplementation with multivitamins is usually sufficient (16)
Calcium (daily dose from all sources)	ASMBS	1200 – 1500 mg		- Calcium citrate should be preferred to calcium carbonate because it is better absorbed in the absence of gastric acid - Calcium carbonate should be taken with meals; calcium citrate may be taken with or without meals - Calcium and vitamin D routine supplementation is strongly recommended after gastric bypass and malabsorptive procedures.
	EASO	1200 – 2000 mg		

ASMBS: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; EASO: European Association for the Study of Obesity; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; SG: sleeve gastrectomy.

tomical reduction of the gastric volume, are common.¹⁰ In patients with persistent vomiting, impairing regular food intake, thiamine deficiency can occur within three weeks after surgery.⁴³ Since these symptoms can occur after every bariatric procedure, cases of thiamine deficiency have been reported after all types of bariatric

surgeries.¹⁶ Peripheral neuropathy or Wernicke's encephalopathy are the typical consequences and can become permanent.^{16,17,43} These consequences are rapidly progressive, so thiamine supplementation should promptly be started in every patient suffering from persisting vomiting that interfere with regular nutrition,

even in the absence or before confirmatory laboratory data.^{16,17,42} This is even more reinforced, when patient have neurologic alterations.^{16,17} Thiamine supplementation can be given oral or parenteral (Table 1) Simultaneous administration of magnesium, potassium and phosphorus should be given to patients at risk for refeeding syndrome.^{16,17}

In the absence of thiamine deficiency, every patient should take at least 12 mg daily and, preferably, 50 mg of thiamine from a B-complex supplement or multivitamin.¹⁷

Vitamin D and Calcium

In the majority of studies, the most common deficiency after RYGB is vitamin D deficiency, which can be as high as 100%.¹⁷ Its prevalence varies, from 25% to 100%, depending on the duration of the study and its defining parameters (25-hydroxyvitamin D <20 ng/dL or 25-hydroxyvitamin D <30 ng/dL).¹⁷ As stated previously, usually hypovitaminosis D already exists prior to surgery in most patients.^{27,44} One possible explanation for this, apart the poor eating habits of these patients, is the volumetric dilution of vitamin D in the high amount of adipose tissue.⁴⁵

Calcium and vitamin D deficiencies seem to be the main responsible for the accelerated bone loss after bariatric surgery. This deficiency can result in higher fracture risk.⁴⁶ Several clinical studies have reported lower BMD after bariatric surgery, in particular when the duodenum is bypassed, like in RYGB. As a fat-soluble vitamin, vitamin D needs bile and pancreatic enzymes to correct absorption. In RYGB, this only occurs after intestines join in the common channel. Although early publications have defended that skeletal effects after SG were less pronounced, recent studies seem to refute this hypothesis.⁴⁷ After surgery, even in patients with normal values of vitamin D (25-hydroxyvitamin D >30 ng/dL), there is a high incidence of secondary hyperparathyroidism, which some authors argued that could evidence a selective calcium malabsorption.⁴⁷ The reduction on calcium absorption can be as low as 20% of the dietary calcium.^{48,49} In addition, usually patients experience intolerance to dairy products, which exacerbates this deficiency.⁵⁰ Recently, some authors defended that over time the gut may compensate the decreased ability to absorb calcium.⁵¹

To prevent vitamin D deficiency, every patient should take 3000 IU of vitamin D3 (or cholecalciferol) daily, until 25-hydroxyvitamin D level >30 ng/mL.^{16,17,42} In case of deficiency, around 3000 to 6000 IU of vitamin D3 should be taken daily.¹⁷ Vitamin D3 is recommended as a more potent treatment than vitamin D2 (or ergocalciferol).¹⁷

All patients after bariatric surgery should take 1200-1500 mg/day of elemental calcium from all sources.^{16,17,42} To enhance calcium absorption, it should be given in divided doses and calcium citrate should be preferred to calcium carbonate.¹⁶

As we said previously, DEXA should be done before surgery and bi-annually thereafter to monitor BMD in patients submitted to RYGB, BPD and BPD/DS.¹⁶

Vitamin B12 and Iron

The development of anemia in post-bariatric patients is another important issue to consider.¹⁴ A meta-analysis published in 2014⁴⁰ studied the prevalence of anemia, vitamin B12 and iron deficiency after RYGB and SG. Nine studies were included, 4 of them were randomized controlled trials. The authors' findings suggest that SG is more beneficial than RYGB with regard to postoperative vitamin B12 deficiency risk, whereas the 2 methods are comparable when assess-

ing the risk of postoperative anemia and iron deficiency.

A possible explanation for the greater incidence of vitamin B12 deficiency in patients submitted to RYGB when compared to SG is the greater decrease of intrinsic factor content in the former. Other important factor is the diminished acid production due to reduction in parietal cells content.^{16,17,40} Since vitamin B12 stores are usually high, its deficiency is rare in the first year and tends to increase with time.⁴² The dose of supplementation of vitamin B12 is 350-500 µg daily.^{16,17}

The prevalence of iron deficiency in post-bariatric patients is around 30% to 60%, and is the most common adverse event after RYGB.^{14,52} Iron is predominantly absorbed in duodenum and the upper parts of jejunum,⁵³ explaining the high prevalence of this deficiency. As said previously, the diminished acid production not only impairs vitamin B12 absorption but also iron.^{16,17,40} Another reason that should be valued is the diminished intake of iron rich food (meat, enriched grains and vegetables). Post-bariatric patients commonly develop intolerance for meat, which is a major source of iron.⁵⁴

Parrot *et al*¹⁷ consider patients submitted to RYGB or SG as at high risk to iron deficiency, as well as menstruating females, and at least 45-60 mg of elemental iron per day should be given. Prophylactic empiric iron supplementation is also recommended by other organizations, however did not specify the dose.^{16,42} Iron absorption in duodenum and jejunum increase with acid environment, thus acid-reducing medications can reduce it.¹⁷ Calcium supplements, foods containing high amounts of calcium, phytates or polyphenols are also associated with diminished iron absorption.^{16,17,42} On the other hand, vitamin C can increase iron absorption.⁴²

Folic Acid

Folate absorption occurs throughout the entire small bowel, so its deficiency is uncommon.⁴² The reported prevalence of folate deficiency after SG and RYGB is 3.6% and 4.2% respectively.⁵⁵ To prevent deficiency, all post-bariatric patient should receive 400-800 µg oral folate daily from their multivitamin.^{17,56}

Fat-Soluble Vitamins (Vitamin A, E, K)

The absorption of fat-soluble vitamins is reduced after malabsorptive procedures.⁴² Busetto *et al*, recommend routine supplementation in patients submitted to BPD and BPD-DS.¹⁷ ASMBS recommend different doses accordingly to type of procedure. Patients submitted to RYGB and SG should receive 5000-1000 IU/day of vitamin A, vitamin K 90-120 µg daily and 15 mg/day of vitamin E.¹⁷

Minerals: Zinc and Copper

Zinc deficiency occasionally occurs following SG or RYGB and, more commonly, following BPD. Recently, Kane *et al* suggested monitored if there are unexplained symptoms including anaemia or changes in taste acuity and at least annually following SG, RYGB and BPD/DS.⁵⁶ Also, the screening of zinc deficiency yearly is recommended by ASMBS guidelines.¹⁷ On the other hand, the Practical Recommendations of EASO did not mention its routine evaluation.¹⁶

Mahawar *et al*, in a systematic review of 2017, conclude that clinically relevant zinc deficiency is rare after RYGB, thus routine monitoring of zinc levels is unnecessary for asymptomatic patients after RYGB. Accordingly to these authors, zinc level evaluation should be reserved for patients with skin lesions, hair loss, pica, dysgeusia, hypogonadism or erectile dysfunction in male

patients, and unexplained iron deficiency anemia.⁵⁷

In terms to supplementation, ASMBS recommend 100%-200% of the recommended daily allowance (RDA) in post-RYGB patients (8-22 mg/day) and 100% of the RDA in post-SG patients.¹⁷ EASO did not mention any specific dose, because, according to them, routine supplementation with multivitamins and minerals is usually suficiente.¹⁶

Routine supplementation with multivitamin is usually sufficient to prevent copper deficiency.^{16,17}

Conclusion

Bariatric surgery late adverse events are now challenging the benefit-risk balance, although this procedure represents the most effective long-term therapy for the management of severe obesity. Most of follow-up studies in the literature are medium-term duration (<3 years) and only the early postoperative weight loss and comorbidity improvement are discussed. Moreover, their heterogeneity in methodology impairs comparison among different approaches. More recently, some authors clarified some long-term complications that must be evaluated in a systematic and rigorous way to inform and educate patients prior to bariatric surgery.

Micronutrient deficiencies are the most common problem in post-bariatric patients and needs to be evaluated, at least yearly, after surgery. Since the majority of patients submitted to surgery are relatively young, the long-term follow-up is large. Because of its malabsorptive character, it was initially thought that RYGB could lead to a larger micronutrient deficit when compared to SG. Currently, there are no certainties and more studies are needed. Nowadays, we have recommendations that can guide clinicians in the management of these patients. Unfortunately, the number of patients with micronutrient deficiencies is not encouraging. Therefore, it is necessary studies with similar methodology approaches to reach more accurate conclusions.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MMS: Conceptualização, redação do rascunho inicial e revisão.

EL, AV, PF e DC: Conceptualização e revisão.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

MMS: Conceptualization, writing the initial draft and review.

EL, AV, PF and DC: Conceptualization and review.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

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

References / Referências

- Vaamonde JG, Álvarez-Món MA. Obesity and overweight. *Medicine*. 2020;13:767–76.
- Angeli WD. *Venus von willendorf*. Vienna: Edition Wien; 1989.
- Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation*. 2014;129. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402–24.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34:791–9.
- Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: Cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013;34:389–97.
- Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*. 2018;102:49–63.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:342–62.
- Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society fo. *Endocr Pract*. 2013;19:337–72.
- Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4
- Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: A shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(8):465–77.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25:1822–32.
- Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Nocca D, et al. Long-term adverse events after sleeve gastrectomy or gastric bypass: a 7-year nationwide, observational, population-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:786–95.
- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 2016;39:861–77.
- Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2018;10:597–632.
- Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 May;13:727–41.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002–13.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1990;10:497–511.
- Poli VFS, Sanches RB, Moraes A dos S, Fidalgo JP, Nascimento MA, Bresciani P, et al. The excessive caloric intake and micronutrient deficiencies related to obesity after a long-term interdisciplinary therapy. *Nutrition*. 2017;38:113–9.
- Verger EO, Aron-Wisniewsky J, Dao MC, Kayser BD, Oppert JM, Bouillot JL, et al. Micronutrient and Protein Deficiencies After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a 1-year Follow-up. *Obes Surg*. 2016;26:785–96.

22. Frame-Peterson LA, Megill RD, Carobrese S, Schweitzer M. Nutrient Deficiencies Are Common Prior to Bariatric Surgery. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:463-9.
23. Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep*. 2017;6:286-96.
24. Lewis CA, de Jersey S, Hopkins G, Hickman I, Osland E. Does Bariatric Surgery Cause Vitamin A, B1, C or E Deficiency? A Systematic Review. *Obes Surg*. 2018;28:3640-57.
25. Ben-Porat T, Elazary R, Yuval JB, Wieder A, Khalailah A, Weiss R. Nutritional deficiencies after sleeve gastrectomy: Can they be predicted preoperatively? *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1029-36.
26. Gehr S, Kern B, Peters T, Christofiel-Courtin C, Peterli R. Fewer nutrient Deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after Laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obes Surg*. 2010;20:447-53.
27. Lefebvre P, Letois F, Sultan A, Nocca D, Mura T, Galtier F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: A cross-sectional study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:540-6.
28. van Rutte PWJ, Aarts EO, Smulders JF, Nienhuijs SW. Nutrient Deficiencies Before and After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2014;24:1639-46.
29. Peterson LA, Cheskin LJ, Furtado M, Papas K, Schweitzer MA, Magnuson TH, et al. Malnutrition in Bariatric Surgery Candidates: Multiple Micronutrient Deficiencies Prior to Surgery. *Obes Surg*. 2016;26:833-8.
30. Sánchez A, Rojas P, Basfi-fer K, Carrasco F, Inostroza J, Codoceo J, et al. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2016;26:361-8.
31. Dagan SS, Zelber-Sagi S, Webb M, Keidar A, Raziell A, Sakran N, et al. Nutritional Status Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery. *Obes Surg*. 2016;26:2119-26.
32. Wang C, Guan B, Yang W, Yang J, Cao G, Lee S. Prevalence of electrolyte and nutritional deficiencies in Chinese bariatric surgery candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:629-34.
33. Pedrosa C, Martins A, Teixeira C, Ribeiro F, Rocheta G, Raimundo G, et al. Nutritional Guidelines in Bariatric/Metabolic Surgery - Recommendations of the Portuguese Society for the Study of Obesity. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;15:59-69.
34. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/ the American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract*. 2013;19 Suppl 3:1-82. doi: 10.4158/EP13155.GL.
35. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39:79-132.
36. Hady HR, Olszewska M, Czerniawski M, Groth D, Diemieszczyk I, Pawluszewicz P, et al. Different surgical approaches in laparoscopic sleeve gastrectomy and their influence on metabolic syndrome. *Medicine*. 2018;97:e9699. doi: 10.1097/MD.0000000000009699
37. Bettencourt-Silva R, Neves JS, Pedro J, Guerreiro V, Ferreira MJ, Salazar D, et al. Comparative Effectiveness of Different Bariatric Procedures in Super Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2019;29:281-91.
38. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhães D, et al. The effect of bariatric surgery type on lipid profile: an age, sex, body mass index and excess weight loss matched study. *Obes Surg*. 2016;26:1041-7.
39. Patel JJ, Mundi MS, Hurt RT, Wolfe B, Martindale RG. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery: an emphasis on vitamins and trace minerals. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:471-80.
40. Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:589-97.
41. Antoniewicz A, Kalinowski P, Kotulecka KJ, Kocon P, Paluszkiwicz R, Remiszewski P, et al. Nutritional deficiencies in patients after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy during 12-month follow-up. *Obes Surg*. 2019;29:3277-84.
42. Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:s73-108. doi: 10.1016/j.soard.2008.03.002
43. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing wernicke encephalopathy after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018;28:2060-8.
44. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, Mantzoros C, El Hajj Fuleihan GA. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism*. 2016;65(4):574-85.
45. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. 2012;20:1444-8.
46. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: Nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i3794. doi: 10.1136/bmj.i3794
47. Maghrabi AH, Wolski K, Abood B, Licata A, Pothier C, Bhatt DL, et al. Two-year outcomes on bone density and fracture incidence in patients with T2DM randomized to bariatric surgery versus intensive medical therapy. *Obesity*. 2015;23:2344-8.
48. Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg*. 2006;243:701-4.
49. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci*. 2005;329:57-61.
50. Shah M, Sharma A, Wermers RA, Kennel KA, Kellogg TA, Mundi MS. Hypocalcemia After Bariatric Surgery: Prevalence and Associated Risk Factors. *Obes Surg*. 2017;27:2905-11.
51. Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyl A, et al. Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. *Bone Rep*. 2018;8:57-63.
52. Muñoz M, Botella-Romero F, Gómez-Ramírez S, Campos A, García-Erce JA. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: Causes, diagnosis and proper management. *Nutr Hosp*. 2009;24:640-54.
53. Muir A, Hopfer U. Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron-deficient mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1985;11:G376-9. doi: 10.1152/ajpgi.1985.248.3.g376
54. Topart P. Iron deficiency and anemia after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:719-20.
55. Vinolas H, Barnetteche T, Ferrandi G, Monsaingeon-Henry M, Pupier E, Collet D, et al. Oral Hydration, Food Intake, and Nutritional Status Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2019;29:2896-903.
56. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery—2020 update. *Obes Rev*. 2020;21:e13087.
57. Mahawar KK, Bhasker AG, Bindal V, Graham Y, Dudeja U, Lakdawala M, et al. Zinc Deficiency after Gastric Bypass for Morbid Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2017;27:522-9.



Caso Clínico

Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge



Bárbara Castro ^{a,*}; Ana Rita Ferreira ^a; João Varanda ^a; David Afonso João ^b; Susana Graça ^a; Gustavo Rocha ^c; Antónia Póvoa ^a; Carlos Soares ^a; Maria João Oliveira ^c; Manuel Oliveira ^a

^a Serviço de Cirurgia Geral / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^c Serviço de Endocrinologia / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-08-17

Accepted/Aceite: 2023-12-17

Ahead of Print: 2024-03-19

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Thyroid Neoplasms/diagnosis;

Thyroid Neoplasms/therapy.

Palavras-chave:

Neoplasias da Tireoide/diagnóstico;

Neoplasias da Tireoide/tratamento.

A B S T R A C T

Poorly differentiated thyroid carcinoma is a rare entity. This aggressive thyroid cancer is biologically situated between well-differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. This article reports a case of a poorly differentiated thyroid carcinoma in a 41-year-old female. The patient underwent treatment with surgery and radioiodine therapy. Metastases were detected during early follow-up. Faced with a persistent, aggressive disease unresponsive to radioiodine, the patient started lenvatinib. With this therapy, there was a significant metastasis size reduction. The patient completed two and a half years of follow-up, without the appearance of new lesions, although with evidence of slow disease progression. Poorly differentiated thyroid carcinoma is an aggressive lesion with poor median disease-free survival. Its treatment includes surgery and radioiodine treatment. Tyrosine kinase inhibitors are an option in disease relapse or progression, iodine resistance and metastatic disease. Close monitoring is essential given the high risk of relapse.

Carcinoma Pouco Diferenciado da Tireoide: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico

R E S U M O

O carcinoma pouco diferenciado da tireoide é uma entidade rara. Este carcinoma agressivo está biologicamente situado entre o carcinoma bem diferenciado da tireoide e o anaplásico. Este artigo relata o caso raro de um carcinoma da tireoide pouco diferenciado, diagnosticado numa mulher de 41 anos. A doente foi submetida a cirurgia e iodo radioativo. Foram detetadas metástases durante o follow-up precoce. Perante uma doença persistente, agressiva e não responsiva ao iodo radioativo, a doente iniciou lenvatinib. Com esta terapia houve redução dimensional das metástases. A doente completou dois anos e meio de seguimento, sem surgimento de novas lesões, mas com evidência de progressão lenta da doença. O carcinoma pouco diferenciado da tireoide é uma lesão agressiva com uma sobrevida média livre de doença curta. O seu tratamento inclui cirurgia e terapêutica com iodo radioativo. Os inibidores da tirosina cinase são uma opção na recidiva ou progressão da doença, na resistência

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: barbara91castro@gmail.com (Bárbara Castro)

General Surgery Service, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho,

Rua Conceição Fernandes, 4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230039>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introduction

Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) was only recognized as a distinct entity by the World Health Organization in 2004. In 2006, the Turin criteria were published, establishing the current histologic criteria for PDTC diagnosis: the presence of a solid/trabecular/insular pattern of growth; and at least one of the following features: convoluted nuclei, mitotic activity $\geq 3 \times 10$ HPF, and tumour necrosis.¹ Studies on PDTC have been limited due to its rarity and heterogeneity of inclusion criteria before the Turin criteria.

PDTC accounts for 3%–5% of all thyroid carcinomas and has an intermediate biological behaviour, between well-differentiated and anaplastic carcinoma.^{2,3} At presentation, the majority of patients with PDTC have advanced locoregional disease, and distant metastasis eventually appear during follow-up in up to 85% of cases, being the cause of most disease-related deaths.³⁻⁵

The cytological diagnosis of PDTC on fine needle aspiration (FNA) samples is challenging, and histological examination is usually required; immunohistochemistry increase the diagnostic accuracy (TTF1 positivity) but molecular testing as a diagnostic tool has not yet a role, due to the vast overlap mutations and the lack of specific ones.^{2,4,6}

There is no standardized treatment for PDTC to date. Surgery with removal of all gross disease can achieve satisfactory locoregional control and adjuvant treatment with high-dose radioiodine is recommended, however this treatment is only successful in a subset of patients owing to variable levels of iodine uptake, about 15% of cases has a decreased iodine uptake limiting the success of this treatment.^{3,5-7} Other adjuvant treatment includes external beam radiotherapy and systemic chemotherapy in selected cases.^{3,7}

Disease-free survival is less than a year and the mean survival is about 60 months, which gives this entity an important clinical significance.⁷ In a 2014 series of Ibrahimpasic, with a total of 91 patients with PDTC treated by surgery with or without adjuvant therapy, the 5-year overall survival and disease-free survival were 62% and 66%, respectively and locoregional and distant control at 5 years was 81% and 59%, respectively.⁸ Disease-specific deaths have occurred due to distant metastases and rarely due to uncontrolled locoregional recurrence.

Recently, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been used in PDTC patients with radioiodine-resistant progressive, recurrent or metastatic disease.⁷

The objective of this work is to draw attention for the existence of this entity, reporting a clinical case of metastatic PDTC, its approach and treatment.

Case Report

A 41-year-old female, medicated with trazodone 150 mg and escitalopram 10 mg for depression, presented to our General Surgery – Endocrine Pathology consultation, due to a follicular tumour (Bethesda IV) in a 55 mm nodule in the left thyroid lobe.

The patient underwent left hemithyroidectomy in November 2020, uneventfully. Pathological examination revealed that the 4.5 x 3.3 x 5.7 cm tumour had morphological and immunohistochemical alterations compatible with PDTC (Fig. 1). The patient underwent totalization one month after the first surgery, in December 22, 2020, with no evidence of neoplasia in the resected specimen.

At the follow-up visit, in January 20, 2021, a left supraclavicular lesion was identified (Fig. 2). Ultrasound revealed two pericentimetric lesions in the left lobectomy site and a supraclavicular

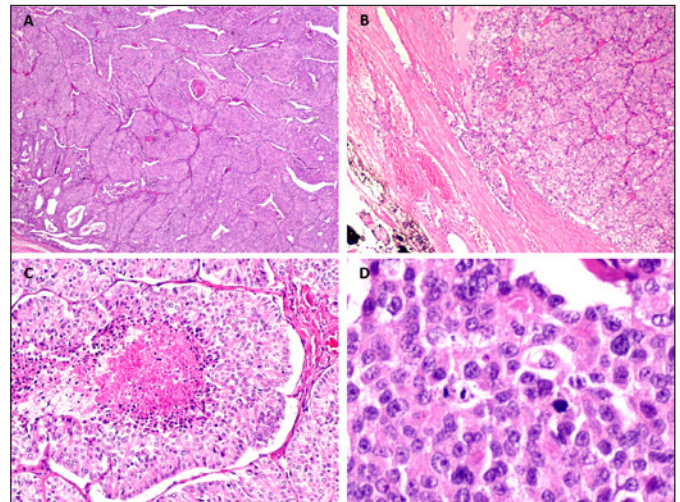


Figure 1. Hemithyroidectomy histopathological findings. On hematoxylin and eosin staining, a neoplasm with a predominantly trabecular to solid growth pattern was found. (A - H&E, 40x). The tumour was encapsulated, with areas of capsular invasion (B - H&E, 40x). Foci of necrosis were also present (C - H&E, 100x). On a higher magnification, this malignancy was comprised of cells with an eosinophilic cytoplasm and round, hyperchromatic to vesicular nuclei. Several mitosis were readily identifiable (D - H&E, 100x).



Figure 2. Left supraclavicular lesion identified during early follow-up.

lesion (with a solid appearance and nonspecific characteristics) measuring approximately 18 mm. The patient underwent radioiodine treatment in February 24 (iodine-131 162 mCi), after thyroid hormone withdraw. The day before, the lab work-up reveal a stimulated thyroglobulin level of 94.50 ng/mL.

Whole-body scintigraphy with radioiodine-131 revealed a conglomerate of two adjacent foci of slightly increased fixation in the anterior cervical region between the sternal furcula and the chin, in the midline.

A cervical computed tomography (CT) scan, in March, revealed a small solid nodular image with 8 mm in the left lobectomy site, poorly delimited (Fig. 3a). A vaguely nodular image in the region of the medial end of the clavicle, poorly delimited with an elongated configuration, approximately 2 cm in diameter, with peripheral uptake and a central cystic component was apparent (Fig. 3b). There was no evidence of lymphadenopathy in the cervical ganglionic chains. The supraclavicular node was biopsied, the cytology was positive for malignant cells and immunostaining was positive for thyroid transcription factor-1.

In April, the FDG PET/CT scan showed an area of densification in the left lobectomy site measuring 12 x 6 mm with greatly increased uptake; nodular formation in the subcutaneous tissues



Figure 3. Axial plane of cervical CT showing a nodular image in the left lobectomy site (A) and a nodular image in the region of the medial end of the clavicle (B), and their growth in two months (C and D, respectively).

of the left lower cervical region measuring 23 x 18 mm with intense uptake suggestive of metastases from thyroid neoplasia and at least three nodules in both lungs with slight but significant avidity, suggestive of pulmonary metastazation (Fig. 4). At this time the lab work-up reveal an unstimulated thyroglobulin level of 29.10 ng/mL.

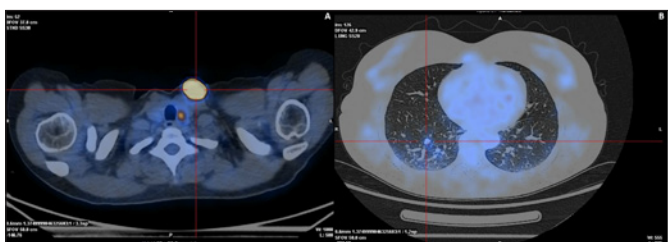


Figure 4. FDG PET/CT showing an area of densification in the left lobectomy site with greatly increased uptake and a nodular formation in the subcutaneous tissues of the left lower cervical region with intense uptake suggestive of metastases (A) and pulmonary nodules with significant avidity, suggestive of pulmonary metastazation (B).

Faced with a persistent, aggressive disease unresponsive to iodine, the patient started lenvatinib 24 mg daily, in May 13, 2021.

On May 20, 2021, the patient underwent a follow-up CT scan which revealed, compared to the March and April exams, a dimensional increase both in the nodule located in left lobectomy site (21 mm) and in the clavicular node (45 mm) (Figs. 3c and 3d). In the lung parenchyma, multiple rounded nodular lesions were identified, with central necrosis, compatible with metastases, the largest with dimensions between 6 and 8 mm, all significantly larger than in the previous evaluation. Numerous millimetric nodular lesions also appeared, suggesting diffuse pulmonary metastasis. Two weeks after starting lenvatinib, unstimulated thyroglobulin was 20.5 ng/mL. About a month after starting therapy, there was clinical improvement with marked reduction of the clavicular implant and unstimulated thyroglobulin was 0.71 ng/mL. Cervical and thoracic CT scan, in July, revealed dimensional reduction of pulmonary metastases and reduction of the lesion in the left lobectomy site, and the supraclavicular lesion disappeared (Fig. 5a). In September we received the genetic study report, not having found any mutation or rearrangement in the *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MET*, *HER2*, *HER4*, *PIK3CA*, *ALK*, *RET*, *ROS1* or *NTRK* genes. A mutation in the *HER3* gene was identified, which is not

associated with any targeted therapy. At this time, on physical examination we could only identify a small scar at the left clavicular implant site (Fig. 5b).

During treatment with lenvatinib, dosage adjustments were necessary, given the side effects of this drug. The patient had nausea, anorexia, intense asthenia, high blood pressure, headaches and proteinuria that led to a dose reduction to 20 mg in September 2021, and even discontinuation of the drug for two weeks in December 2021. The patient resumed treatment at a dose of 14 mg.

In the reassessment by imaging in July 2022 (1 year and 8 months of follow-up), there was an increase in the lesion located at the left lobectomy site and a dimensional increase in pulmonary metastatic lesions. CT scan was repeated 6 months later, the disease was found to be slowly progressing. Therefore, it was decided to increase the dose of lenvatinib to 18 mg. During this monitoring period, there was also a gradual increase in thyroglobulin, the last value in May 2023 being 5.09 ng/mL.

Currently, the patient is taking lenvatinib 18 mg during the week and discontinuing it on the weekend due to its adverse effects. The patient completed two and a half years of follow-up, without the appearance of new lesions, but with evidence of slow disease progression.

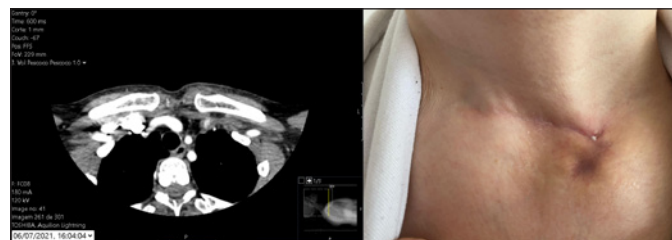


Figure 5. Axial plane of cervical CT showing supraclavicular lesion disappearance (A). Small scar at the left clavicular implant site (B).

Discussion

PDTC is a rare but aggressive subtype of thyroid cancer with poor overall prognosis and challenging management.

A lump neck with rapid growth is the most common symptom of PDTC, along with symptoms of advanced diseased as hoarse voice, dyspnoea and dysphagia.⁴ We report the case of a 41-year-old female that did not exhibited this typical presentation. The cytological analysis of the FNA sample suggested a follicular tumour (Bethesda IV). Indeed it is described, in published series, that only 27% of cases of PDCT are correctly diagnosed on FNA, whereas most of the remaining cases are put into the category follicular neoplasm.⁷ According to the FNA result we proposed to the patient a lobectomy, and since the pathology report revealed a PDCT, the patient underwent totalization.

According to American Thyroid Association guidelines, thyroid lobectomy is the recommended initial approach for a cytologically indeterminate nodule, such as those classified as Bethesda IV.⁹ This approach can be modified based on clinical or sonographic characteristics, but the patient's nodule was not suspicious on palpation or in ultrasound, the patient had no alarm symptoms, history of thyroid carcinoma, or radiation exposure. The nodule was large (>4 cm) but after discussion in a multidisciplinary consultation and considering that the estimated risk of malignancy of Bethesda IV lesions is 15%-30%, it was decided to proceed with a more conservative approach to preserve thyroid function and minimize morbidity. However, given the final histopathological diagnosis, the patient underwent totalization.

One month after totalization, a cystic lesion was identified close to the scar. At this point, our first suspicion was that the lesion was a seroma, so we requested an ultrasound for better clarification. It was decided to maintain the indication for treatment with radiodine because even considering that the cystic cervical lesion could be a local recurrence/persistent disease, this treatment modality could be effective and less aggressive than a surgery with increased risk, as it would be a third intervention. The lesion was only biopsied after treatment with radiodine, because we believed that it would not change our therapeutic strategy.

Although there is no standardized treatment for this PDCT, total thyroidectomy and clearance of all gross disease can achieve a satisfactory locoregional control with excellent 5-year locoregional control rate of 81%.⁴

PDTC generally presents at an older age (median age of 59 years) and with a higher male-to-female ratio than differentiated thyroid cancer and shows a more aggressive course, with a higher propensity for local recurrence and distant metastasis.^{5,6} In this clinical case report, the patient presented at an earlier age than documented, but in fact the disease developed very quickly with very early local recurrence. Several factors have been associated with poor prognosis namely age ≥ 45 years, large tumour size ≥ 5 cm, evidence of extrathyroidal extension at surgery, distant metastasis at presentation, and some immunohistochemical markers.⁷ Positive thyroglobulin post-surgery was also demonstrated to have prognostic value, in a retrospective analyses conducted on 38 patients with PDTC concluded that thyroglobulin levels after surgery and RAI appear to predict a higher rate of death and recurrence.¹⁰

In the presented case, larger tumour size was present and the thyroglobulin after surgery and radioiodine treatment was detectable.

Given the aggressiveness of PDTC and the poor survival rates, a multimodality treatment approach is required. Radioiodine treatment is only successful in a subset of patients with PDTC, and disease in our patient was unfortunately resistant to this therapy. The patient started therapy with lenvatinib, an oral multi-kinase inhibitor that has shown improvement in the progression-free survival and response rate among patients with iodine refractory thyroid cancer, including PDTC.^{11,12} The patient had an excellent initial response, but with the need for frequent dose adjustments due to its difficult-to-manage side effects, and the disease eventually progressed. A close monitoring is required to improve outcome and to adjust treatment according to the patient's tolerance.

The role of tyrosine kinase inhibitors is evolving and can act against different altered pathways implicated in the pathogenetic process of aggressive types of thyroid cancer. As well as lenvatinib, other multi-target kinase inhibitors, namely sorafenib and cabozantinib, have been approved for the therapy of aggressive radioiodine-resistant thyroid cancer, representing therapeutic options in disease progression.¹³ Management of treatment with multi-targeted kinase inhibitors must involve a multidisciplinary team in order to maximize the benefit of these therapies, manage adverse effects and improve treatment compliance.

This clinical case is a paradigmatic example of the diagnostic and therapeutic difficulty of this entity.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

BC: Conceptualization, data collection, writing original draft, and final approval.

DAJ: Provided pathologic figure and description.

ARF, JV, DAJ: Review and final approval.

SG, GR, AP, CS, MJO, MO: Supervision, review and final approval.

BC: Conceptualização, recolha de dados, redação do projeto original e aprovação final.

DAJ: Forneceu a figura patológica e a descrição.

ARF, JV, DAJ: Revisão e aprovação final.

SG, GR, AP, CS, MJO, MO: Supervisão, revisão e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1256-64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180309e6a.
2. Bellini MI, Biffoni M, Patrone R, Borcea MC, Costanzo ML, Garritano T, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: single centre experience and review of the literature. *J Clin Med.* 2021;10:5258. doi: 10.3390/jcm10225258.
3. Roque J, Nunes Silva T, Regala C, Rodrigues R, Leite V. Outcomes of lenvatinib therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2023;12:e230003. doi: 10.1530/ETJ-23-0003.
4. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J.* 2022;11:e220021. doi: 10.1530/ETJ-22-0021.
5. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1245-52. doi: 10.1210/jc.2013-3842.
6. Cherkaoui GS, Guensi A, Taleb S, Idir MA, Touil N, Benmoussa R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a retrospective clinicopathological study. *Pan Afr Med J.* 2015;21:137. doi: 10.11604/pamj.2015.21.137.6720.
7. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinoma: An underdiagnosed entity. *Pathologie.* 2020;41:1-8. doi: 10.1007/s00292-019-0600-9.
8. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1245-52. doi: 10.1210/jc.2013-3842.
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
10. Nunes da Silva T, Limbert E, Leite V. Poorly differentiated thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin levels after initial treatment show an increase in mortality and disease recurrence. *Eur Thyroid J.* 2018;7:313-8. doi: 10.1159/000491996.
11. Prete A, Matrone A, Gambale C, Torregrossa L, Minaldi E, Romei C, et al. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: insights into genomics, microenvironment and new drugs. *Cancers.* 2021;13:3200. doi: 10.3390/cancers13133200.
12. Molinaro E, Viola D, Viola N, Falchetta P, Orsolini F, Torregrossa L, et al. Lenvatinib administered via nasogastric tube in poorly differentiated thyroid cancer. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:6831237. doi: 10.1155/2019/6831237.



Caso Clínico

Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias: Uma Entidade de Apresentação Clínica Heterogénea



ID Mafalda Martins Ferreira ^{a,*}; Sofia Lopes ^a; Carolina Moreno ^{a,b}; Patrícia Oliveira ^a; Isabel Paiva ^a

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM) / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

^bFaculdade de Medicina de Coimbra; Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Translational Research (CIBIT), Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-09-24

Accepted/Aceite: 2024-01-21

Ahead of Print: 2024-03-19

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias.

Keywords:

Thyroid Hormone Resistance Syndrome.

R E S U M O

A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT), ou síndrome de Refetoff, é uma entidade rara causada principalmente por mutações germinativas no gene do recetor nuclear tipo β da triiodotironina (*THRB*) de transmissão autossómica dominante. Cursa com elevação das frações livres das hormonas tiroideias e ausência de supressão da tirotrófina (TSH). A apresentação clínica é heterogénea, mesmo entre casos familiares com a mesma mutação.

Geralmente, a elevação da TSH é ligeira ou ausente. Perante uma elevação marcada da TSH no contexto da SRHT, é necessário excluir tratamentos tiroideus ablativos prévios, coexistência de doença autoimune tiroideia ou tireotrofinoma, hipotireoidismo primário congénito, incumprimento terapêutico ou mutações homocigóticas do *THRB*.

Descrevemos dois irmãos com a mesma mutação do *THRB*, com diferente clínica e magnitude de elevação da TSH. No primeiro caso, os níveis elevados de TSH permaneceram inexplicáveis por vários anos: a presença de anticorpos anti-tiroglobulina poderá constituir uma explicação para essa elevação.

Thyroid Hormone Resistance Syndrome: A Clinically Heterogeneous Presentation Entity

A B S T R A C T

Thyroid hormone resistance syndrome (THRS), or Refetoff Syndrome, is a rare genetic disorder primarily caused by germline mutations in the gene encoding the beta isoform of the nuclear thyroid hormone receptor (*THRB*) with autosomal dominant inheritance. It is characterized by elevated levels of free thyroid hormones and a failure of thyrotropin (TSH) suppression. Clinical presentation varies, even among individuals within the same family sharing the same mutation.

Typically, TSH elevation is mild or even absent. In cases with marked TSH elevation within THRS, it is crucial to rule out prior thyroid ablative treatments, coexisting autoimmune thyroid disease, TSH-secreting pituitary adenomas, congenital primary hypothyroidism, non-compliance with therapy, or homozygous mutations of *THRB*.

We report two siblings harboring the same *THRB* mutation but displaying distinct clinical features and varying degrees of TSH elevation. In the first case, persistently elevated TSH levels remained unexplained for several years, possibly linked to anti-thyroglobulin antibodies.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mafalda.ferreira@campus.ul.pt (Mafalda Andrade Martins Ferreira)

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230043>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT) tem uma incidência estimada de 1 em cada 40 000 nados vivos.^{1,2} É subdiagnosticada e de diagnóstico tardio, seguindo-se habitualmente a um período de doseamentos pouco compreendidos da função tiroideia.^{2,3}

Cursa com elevação das frações livres das hormonas tiroideias (T4L e T3L) e ausência de supressão da TSH, que pode ser normal ou ligeiramente elevada.¹⁻³ Valores de TSH superiores a 20 μ UI/mL (0,4-4,0) não são comuns e devem motivar exclusão de doença autoimune da tiroide, cirurgia tiroideia ou tratamento com 131-I prévios, tireotrofina, entre outras.^{2,3}

A clínica da SRHT é heterogénea. Pode ser totalmente assintomática, mas quando os sintomas existem predomina a clínica de hipotireoidismo.^{3,4} O bócio é o sinal clínico mais frequente.^{3,4} Indivíduos da mesma família e com a mesma mutação podem apresentar clínica distinta, por motivos ainda pouco esclarecidos.^{3,4}

Descrevemos dois irmãos com a mesma mutação do gene *THRB* com sintomatologia distinta: um deles apresentava valores de TSH superiores a 40 μ UI/mL e várias tentativas foram feitas para explicar a magnitude desta elevação.

O objetivo do presente artigo é rever a apresentação clínica e diagnóstico da SRHT, enumerar os fatores que contribuem para a elevação atípica da TSH, e as hipóteses apresentadas na literatura científica para indivíduos com a mesma mutação poderem apresentar clínica divergente.

Casos Clínicos

Caso 1

Um homem de 38 anos foi referenciado por elevação das hormonas tiroideias com vários anos de evolução: TSH 43 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 2,7 ng/dL (0,7-1,5), T3L 3,4 pg/mL (1,8-4,2).

Apresentava história de síndrome depressivo *major* e surdez neurossensorial progressiva. Destacava-se um bócio palpável de grandes dimensões e uma estatura de 163 cm. O desenvolvimento cognitivo era normal. Negava alterações campimétricas visuais, cefaleias, tremor, aumento ou redução ponderal, alterações do apetite ou trânsito gastrointestinal ou intolerância marcada ao frio ou calor. Negava cirurgia tiroideia prévia ou tratamento com 131-iodo.

A história familiar revelou uma irmã de 45 anos de idade submetida a hemitireoidectomia e uma filha de 11 anos, sem antecedentes patológicos conhecidos. A restante história familiar não foi possível de apurar.

O doseamento da função tiroideia foi repetido de forma seriada e em diferentes laboratórios, verificando-se persistência da elevação da T4L com doseamentos de TSH superiores a 20 μ UI/mL.

O doseamento basal das hormonas da adeno-hipófise e das respetivas hormonas periféricas foi realizado e encontra-se na [Tabela 1](#).

A ecografia tiroideia mostrou uma tireoide aumentada com parênquima heterogéneo e marcadamente hipoeocogénico, sem nódulos individualizáveis.

Perante a elevação marcada da TSH, o doseamento de subunidade α foi realizado: <0,1 UI/mL (<0,8). A ressonância magnética selar excluiu a presença de adenoma hipofisário.

Dada a elevação da T4L, a ausência de supressão da TSH e a magnitude da sua elevação, e a exclusão de adenoma hipofisário que pudesse corresponder a tireotrofina num doente com história familiar de doença tiroideia, a pesquisa de mutações do gene *THRB* foi pedida, tendo sido identificada a mutação *G344R* (exão 9), em heterozigotia, compatível com o diagnóstico da síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT-*THRB*).

Perante a elevação atípica da TSH, a ressonância magnética foi repetida, continuando a não se observar massas selares ou paraselares. Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-receptor da TSH (TRAbs) demonstraram resultado negativo.

Foi iniciado tratamento com levotiroxina em titulação crescente até à dose de 200 μ g/dia e constatou-se uma melhoria substancial dos sintomas depressivos e redução da TSH de 43 para 27 μ UI/mL.

O doente perdeu seguimento durante mais de uma década. Regressa sob tratamento com levotiroxina 125 μ g/dia, com a seguinte função tiroideia: TSH 112 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 1,9 ng/dL (0,7-1,5), T3L 4,1 pg/mL (1,8-4,2). Neste período a sintomatologia depressiva ter-se-á agravado e registou-se uma tentativa de suicídio. O peso corporal aumentou 5% e apresentava agora elevação da creatinofosfoquinase (CK) e da enzimologia hepática: ALT 73 U/L (<45); GGT 105 U/L (<55); CK 347 U/L (<171).

A dose de 200 μ g de levotiroxina foi retomada e o doseamento de TSH reduziu de 112 para 73 μ UI/mL em 3 meses, com melhoria clínica e normalização das alterações analíticas.

Perante a permanência da elevação da TSH, a ressonância magnética foi repetida novamente, continuando a não se identificar lesões selares, nasofaríngeas, esfenoidais ou cavernosas que pudessem corresponder à situação clínica rara de secreção ectópica de TSH.

A macroTSH foi excluída através de precipitação com polietilenglicol: recuperação de analito livre de 72% (excluída quando >50%).

Os anticorpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) – que, por lapso, não tinham sido previamente doseados – mostraram resultado positivo: 24 UI/mL (<4,0), levantando a hipótese de a coexistência da tireoidite autoimune poder ser a possível causa explicativa da magnitude da elevação da TSH.

A filha do doente apresentava função tiroideia normal e recuou teste genético.

Tabela 1. Primeiro caso clínico – Doseamento basal das hormonas da adeno-hipófise e das respetivas hormonas periféricas. Salienta-se a elevação da T4L e da TSH.

	Hormonas hipofisárias		Hormonas periféricas	
	Resultado	Valor de referência	Resultado	Valor de referência
TSH (μ UI/mL)	43	0,4-0,4	T4L (ng/dL)	2,7 0,7-1,5
			T3L (ng/dL)	3,4 1,8-4,2
ACTH (pg/mL)	17	9-52	Cortisol (μ g/dL)	16 5-25
GH (μ g/L)	0,1	<1	IGF-1 (ng/mL)	142 48-209
FSH (mUI/mL)	5,3	<15		
LH (mUI/mL)	2,5	<9	Testosterona total (ng/mL)	3,6 2,7-11
Prolactina (ng/mL)	4,6	<18		

Caso 2

A irmã do doente descrito, com 45 anos, apresentava a mesma mutação, em heterozigotia, do gene *THRB*. Apresentava baixa estatura (148 cm), perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), surdez neurossensorial e taquicardia sinusal em repouso. Não apresentava clínica de hipo ou de hipertiroidismo.

Aos 30 anos tinha sido submetida a lobectomia tiroideia direita devido a nódulo sólido de 29 mm com citologia compatível com tumor folicular. A anatomia patológica revelou tratar-se de um adenoma folicular.

A função tiroideia prévia à cirurgia era a seguinte: TSH 5,4 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 4,1 ng/dL (0,7-1,5), T3L 4,3 pg/mL (1,8-4,2). Todos os autoanticorpos tiroideus eram negativos.

Após a lobectomia, a TSH elevou-se discretamente: TSH 6,9 μ UI/mL (0,4-4,0); T4L 2,8 ng/dL (0,7-1,5); T3L 4,4 pg/mL (1,8-4,2) e a clínica de hipotiroidismo nunca foi aparente.

Discussão

Os casos ilustram a heterogeneidade de apresentação da síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT) perante a mesma mutação do *TRHB*.

No segundo caso ocorreu elevação discreta da TSH mesmo após hemitiroidectomia e a sintomatologia de hipotiroidismo não ocorreu. Sabe-se que o tratamento ablativo da tiróide, muitas vezes realizado antes do diagnóstico da SRHT para redução do volume do bócio, é um dos principais fatores de descompensação clínica da SRHT, culminando na elevação da TSH por incapacidade de compensação endógena da resistência à atuação das hormonas tiroideias.

Já o doente do primeiro caso clínico, apresentava clínica de hipotiroidismo e elevação marcada da TSH – atípica nos casos de SRHT. O doseamento da TSH foi repetido em vários laboratórios, persistindo muito elevado, tornando improvável a existência de anticorpos heterofílicos. A coexistência de doença autoimune tiroideia, evidenciada pela heterogeneidade e hipoecogenicidade do parênquima tiroideu e pela presença dos anticorpos anti-Tg, poderá ser uma possível explicação para esta elevação atípica da TSH no contexto da SRHT. Outras causas de elevação da TSH foram excluídas, como o tireotrofinoma, a secreção ectópica de TSH, as mutações em homozigotia e a macroTSH.

Existe, contudo, uma ressalva a fazer: a pesquisa de outras mutações associadas a casos de hipotiroidismo primário congénito por disormonogénese não foi realizada.

De facto, a coexistência de surdez neurossensorial, hipotiroidismo e bócio poderia ser explicada pela síndrome de Pendred, uma forma de hipotiroidismo primário congénito causada, em 50% dos casos, por mutações da pendrina (codificada pelo gene *SLC26A4/PDS*), que constitui um cotransportador transmembranar de sódio e iodo expresso tanto na tiroide como no ouvido interno⁶. Nesta síndrome, a surdez neurossensorial ocorre em 100% dos doentes, é severa e na maioria dos casos está presente desde o nascimento^{6,7}; já na SRHT, a surdez ocorre em cerca de 20% dos casos e tem um curso progressivo.⁷ A coexistência da SRHT e da síndrome de Pendred seria improvável, ainda que esteja descrita.⁷

Contudo, quanto é do nosso conhecimento são raros os casos descritos de coexistência de SRHT com outras causas de hipotiroidismo primário congénito e, quando existentes devem-se à coexistência de mutações no gene *THRB* com mutações em genes envolvidos na disgenesia tiroideia (*NKX2-1*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-5*, *TSHR*),^{8,9} não presente neste caso.

Se eventual coexistência de duas causas de hipotiroidismo pri-

mário congénito – uma mutação envolvida na síntese de hormona tiroideia e outra na atuação das hormonas tiroideias periféricas nos órgãos-alvo – seria de esperar um curso clínico mais severo na ausência de reposição com levotiroxina até à idade adulta, com desenvolvimento cognitivo subótimo, hipotiroidismo franco e possível ocorrência de coma mixedematoso, que não ocorreram no caso descrito.

Conclusão

A síndrome da resistência às hormonas tiroideias foi descrita pela primeira vez em 1967.^{1,2} Em 80% dos casos segue uma hereditariedade autossómica dominante por mutações germinativas e heterozigóticas do gene *THRB* (SRHT-*THRB*).³ As mutações esporádicas ocorrem em até 20% dos casos.⁴ A hereditariedade autossómica recessiva também foi descrita.⁴ As mutações no gene *THRA* são raras.⁴

A SRHT cursa com T4L e T3L aumentadas e ausência de supressão da TSH, que é normal ou ligeiramente elevada.^{4,5} Ao contrário da doença de Graves, o rácio T3L:T4L é habitualmente normal.⁵

Na SRHT-*THRB*, o bócio é a manifestação clínica mais frequente, ocorrendo em 66%-95% dos casos.⁵ É habitualmente exuberante, refratário ao tratamento e o primeiro sinal clínico que motiva a investigação diagnóstica, juntamente com a história familiar de patologia tiroideia que atinge várias gerações.^{4,5} A taquicardia sinusal é comum pela atuação das hormonas tiroideias no tecido cardíaco que expressa maioritariamente os recetores TH α não mutados.^{4,5} Também o osso expressa sobretudo estes recetores, portanto a osteoporose pode ocorrer pelo maior *turnover* ósseo.^{4,5} A baixa estatura, a PHDA, as infeções respiratórias superiores e as otites são comuns.^{4,5} A surdez neurossensorial progressiva é uma manifestação frequente.⁵ O coeficiente de inteligência pode ser inferior.⁵

A clínica é heterogénea e nem sempre totalmente compreendida. Casos familiares portadores da mesma mutação podem ter apresentações distintas. Os mecanismos propostos são largamente desconhecidos, mas podem envolver modificadores epigenéticos.^{4,5}

O tireotrofinoma constitui o principal diagnóstico diferencial. Em 90% dos casos apresenta-se como macroadenoma. Co secreta subunidade α em 65% dos casos, sendo o seu doseamento uma pista diagnóstica importante para o diagnóstico diferencial com a SRHT, embora nem sempre disponível em todos os centros.¹⁰ Na presença de tireotrofinoma predomina a clínica de hipertiroidismo (que pode ser severa), contrariamente à SRHT-*THRB*, em que o hipotiroidismo é mais frequente.¹⁰ O doseamento de TSH é mais elevado na presença de um tireotrofinoma face à SRHT.¹⁰ Na prova de estimulação com TRH, apenas 39% dos tireotrofinomas respondem com elevação da TSH – já na SRHT, é expectável que ocorra a sua duplicação.¹⁰

Uma vez excluído o tireotrofinoma, o diagnóstico da SRHT pressupõe a pesquisa das mutações do gene *THRB*, no cromossoma 3, e que envolvem principalmente os exões 7 a 10.⁵ As mutações do gene *THRA*, mais raras, cursam com bradicardia (pelo predomínio dos recetores TH α no miocárdio), atraso no desenvolvimento neuropsicológico, diminuição da motilidade cólica, megacólon e displasia esquelética.⁵

Valores de TSH superiores a 20 μ UI/mL são raros na síndrome de resistência às hormonas tiroideias na ausência de outras comorbilidades que contribuam para a sua elevação.⁵ Perante um valor de TSH inexplicavelmente elevado num indivíduo com SRHT diagnosticada, o clínico pode deparar-se com dificuldade na sua interpretação.

Existem casos raros descritos de coexistência de SRHT-*THRB* e tireotrofinoma.^{10,11} Mais frequente, é a existência de um tratamento tiroideu ablativo prévio (cirurgia ou 131-Iodo) na tentativa de redução do volume do bócio.

A doença autoimune tiroideia pode coexistir com a SRHT em 23,3% dos casos conforme descrito por Barkoff *et al*¹²⁻¹⁴ e contribui para maior elevação da TSH, pelo que o doseamento dos autoanticorpos tiroideus é de importância fulcral.¹²⁻¹⁴ A suspeita de SRHT também deve ser levantada em doentes com tireoidite autoimune que necessitem de doses anormalmente elevadas de levotiroxina para redução da TSH e controlo do hipotiroidismo.^{13,14}

As mutações em homozigotia do gene *THRB* ou a coexistência de hipotiroidismo primário congénito também podem explicar uma maior elevação da TSH na SRHT.¹⁵ Outras situações mais raras são a secreção ectópica de TSH e a macroTSH.¹⁶⁻¹⁹

A secreção ectópica de TSH tem pouco mais de uma dezena de casos descritos. Constituem os adenomas hipofisários ectópicos mais raros e acompanham-se de elevação marcada da TSH e clínica de hipertiroidismo.¹⁸

A macroTSH resulta da ligação da TSH a imunoglobulinas, resultando em doseamentos de TSH falsamente elevados. Afeta cerca de 0,6%-1,6% da população.¹⁹ Por ser biologicamente inativa, não cursa com hipertiroidismo e a T4L e T3L são normais. A cromatografia em gel é o método de eleição para a sua exclusão, mas a precipitação com polietilenoglicol também pode ser utilizada.¹⁹

O tratamento da SRHT-*THRB* envolve o controlo da sintomatologia de hipo ou hipertiroidismo.²⁰ Numa percentagem considerável de casos o tratamento é desnecessário pelo incremento endógeno da T4L e T3L para ultrapassar a resistência à sua atuação periférica – esta compensação reflete-se numa TSH normal ou ligeiramente elevada. O doseamento seriado da função tiroideia nem sempre é útil, mas a elevação marcada da TSH juntamente com a elevação das frações livres das hormonas tiroideias pode ser sinal de descompensação clínica da SRHT ou incumprimento terapêutico num doente com SRHT sob levotiroxina.²⁰

Contributorship statement / Declaração de contribuição:

MMF: Elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final. SL, CM, PO e IP: Revisão crítica e aprovação final.

MMF: Drafting the manuscript; critical review and final approval. SL, CM, PO and IP: Critical revision and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have fol-

lowed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high pbi: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; 27: 279-94. doi: 10.1210/jcem-27-2-279
- Weiss R, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:97-108. doi: 10.1023/a:1010072605757.
- Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol.* 2021;12:656551. doi:10.3389/fendo.2021.656551
- Singh B, Yen P. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017; 3:8. doi: 10.1186/s40842-017-0046-z.
- Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndrome β . *Ital J Pediatr.* 2020; 46:168. doi: 10.1186/s13052-020-00929-x
- Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31:213-24. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011
- Borck G, Seewi O, Jung A, Schönau E and Kubish C. Genetic Causes of Goiter and Deafness: Pendred Syndrome in a Girl and Cooccurrence of Pendred Syndrome and Resistance to Thyroid Hormone in Her Sister. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2106-9. doi: 10.1210/jc.2008-2361.
- Grasberger H, TRingkananont U, Croxson M, Reketoff S. Resistance to thyroid hormone in a patient with thyroid dysgenesis. *Thyroid.* 2005;15:730-3. doi: 10.1089/thy.2005.15.730.
- Salas-Lucia F, França MM, Amrhein JA, Weir JE, Dumitrescu AM, Refetoff S. Severe Resistance to Thyroid Hormone Beta in a Patient with Athyrosis. *Thyroid.* 2022;32:336-9. doi: 10.1089/thy.2021.0523.
- Owen K, Turner H, Wass J. *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes.* 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2014.
- Tend X, Jin T, Brent G, Wu A, Teng W, Shan Z. A Patient With a Thyrotropin-Secreting Microadenoma and Resistance to Thyroid Hormone (P453T). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2511-4. doi: 10.1210/jc.2014-3994.
- Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss R, Refetoff S. Autoimmunity in Patients with Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3189-93. doi: 10.1210/jc.2009-2179
- Okazaki-Hada M, Nishihara E, Hisakado M, Kudo T, Ito M, Fukata S, et al. Autoimmune thyroid disease and thyroid function test fluctuations in patients with resistance to thyroid hormone. *Eur J Endocrinol.* 2022;186: 73-82. doi: 10.1530/EJE-21-0584
- Fukata S, Brent GA, Sugawara M. Resistance to thyroid hormone in Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med.* 2005;352: 517-8. doi: 10.1056/NEJM200502033520523
- Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S. Homozygous Thyroid Hormone Receptor beta-Gene Mutations in Resistance to Thyroid Hormone: Three New Cases and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1328-36. doi: 10.1210/jc.2011-2642.
- Tong A, Xia W, Qi F, Jin Z, Yang D, Zhang Z, et al. Hyperthyroidism caused by an ectopic thyrotropin-secreting tumor of the nasopharynx: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 2013;23:1172-7. doi: 10.1089/thy.2012.0574
- Guo ML, Zheng X, Yang LX, Qiu YL, Cheng L, Ma SG. Coexistence of resistance to thyroid hormone and ectopic thyroid: ten-year follow-up. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60:601-4. doi: 10.1590/2359-3997000000214.
- Zhu J, Wang Z, Zhang Y, Li X, Liu J, Deng K. Ectopic pituitary adenomas: clinical features, diagnostic challenges and management. *Pituitary.* 2020;23:648-64. doi: 10.1007/s11102-020-01071-x
- Loh T, Ling Kao S, Halsall D, Shioh Toh S, Chan E, Chin Ho S et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1823-8. doi: 10.1210/jc.2011-3490
- Dumitrescu A, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2023;1830: 3987-4003. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.005



Caso Clínico

Hypokalemic Periodic Paralysis: Extreme Muscle Weakness
Secondary to Hyperthyroidism

✉ Mariana Fernandes Ornelas ^{a,*}; Eduarda Resende ^a; Pedro Gouveia ^a; Maritza Sá ^a;
Margarida Ferreira ^a

^aServiço de Endocrinologia / Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-02-15

Accepted/Aceite: 2024-01-21

Ahead of Print: 2024-03-19

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Hyperthyroidism/complications;
Hypokalemic Periodic Paralysis.

Palavras-chave:

Hipertiroidismo/complicações;
Paralisia Periódica Hipocaliémica.

A B S T R A C T

Acute muscle weakness may be a challenging diagnosis in the clinical setting. At the emergency department, recurrent paralysis associated with low potassium levels should raise the clinical suspicion of hypokalemic periodic paralysis. A 33-year-old Caucasian male with history of uncontrolled Grave's disease was admitted to the Emergency Department early in the morning with acute onset of symmetrical weakness and myalgias of the lower limbs that progressed to the upper limbs after intense physical exercise. The patient had no family history of hypokalemic paralysis. Admission laboratorial results demonstrated a severe hypokalemia ($K^+ 1.9$ mEq/L) and hyperthyroidism, leading to clinical suspicion of thyrotoxic periodic paralysis. He was treated with intravenous potassium supplementation. This rare condition is underrecognized in the western countries and demands a high index suspicion.

Paralisia Periódica Hipocaliémica: Fraqueza Muscular Excessiva Secundária ao Hipertiroidismo

R E S U M O

A paralisia muscular aguda pode constituir-se como um diagnóstico clínico desafiante. Esta patologia deverá levantar a suspeita de paralisia periódica hipocaliémica quando recorrente e associada a hipocaliémia. O presente caso refere-se a um doente caucasiano com 33 anos e antecedentes pessoais de doença de Graves não controlada. Recorreu ao serviço de urgência por início súbito de paralisia simétrica e mialgias dos membros inferiores que progrediu para os membros superiores após realização de exercício físico intenso. Negava antecedentes familiares de paralisia hipocaliémica. O estudo analítico à admissão revelou hipocaliémia grave ($K^+ 1,9$ mEq/L) e hipertiroidismo levantando a hipótese diagnóstica de paralisia periódica tireotóxica. Iniciou imediatamente suplementação endovenosa com cloreto de potássio, registando-se posteriormente normalização dos níveis de potássio. Esta condição é rara, subdiagnosticada em países ocidentais e requer um alto índice de suspeição.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mariana_f_ornelas@hotmail.com (Mariana Ornelas)

Hospital dos Marmeleiros, Estrada dos Marmeleiros, 9050-495 Monte, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230014>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introduction

Muscle weakness is a nonspecific symptom that comprises an extensive differential diagnosis since any level of the neuromuscular pathway might be affected. Several etiologies as neurologic, myopathic, infections, genetic, drugs, toxins and electrolyte disturbances, are pointed as possible etiologies.¹ Periodic paralyses (PP) encompass a group of rare neuromuscular disorders characterized by sudden and severe episodes of muscle weakness associated with serum potassium levels variations (hyperkalemia and hypokalemia).² As the designation suggests, hypokalemic paralysis (HP) occurs secondary to low serum potassium levels. Most of these conditions are hereditary, usually with an autosomal dominant inheritance pattern. Nevertheless, there are other rarer acquired etiologies described such as thyrotoxic periodic paralysis (TPP) and paralyses secondary to permanent serum potassium levels changes. Graves' disease (GD) is the most common TPP etiology although essentially any cause of thyrotoxicosis may originate TPP. Some iatrogenic cases with levothyroxine therapy have been reported.³⁻⁶ GD is an autoimmune thyroid disorder characterized by the presence of stimulatory circulating antibodies targeted to thyroid-stimulating hormone receptors (TSHR-Ab), causing thyroid hyperplasia and unregulated thyroid hormone synthesis with hyperthyroidism. TSHR-AB measurement is useful to confirm this diagnosis. Treatment involves symptoms amelioration with beta-adrenergic blockade and correction of thyrotoxic state with the use of antithyroid drugs (ATD) or definitive therapies (DT) - radioactive iodine (RAI) or surgery. Newly diagnosed GD patients are usually treated for 12–18 months with ATD and methimazole is the preferred drug. After an ATD course, DT may be considered if there is drug intolerance or noncompliance, maintenance of positive TSHR-AB or documented hyperthyroidism relapse.⁷ Ultimately, PP may present as a medical emergency and prompt recognition of GD as a possible etiology is crucial for its effective management.^{1,2}

Case Report

A 33-year-old Caucasian male with past medical history of asthma was followed in Endocrinology department for GD for 19 years. In the first years of medical therapy, he was treated with propylthiouracil (PTU), which was then GD first line agent. Due to his personal history of uncontrolled asthma, a beta-blocker was not prescribed. After two years of treatment, he had reached euthyroidism and negative TSHR-Ab levels and PTU was discontinued. Nevertheless, a GD relapse was documented soon after treatment discontinuation and PTU was reintroduced. After euthyroidism achievement, the patient was proposed for DT (RAI ablation/thyroidectomy) which he had refused. Thus, he was maintained on PTU therapy; nonetheless, he developed a secondary ANCA-associated small vessel vasculitis and medical therapy has been switched to methimazole. Despite being advised to take the medication continuously, he took it irregularly and so, his thyroid function fluctuated between euthyroidism and thyrotoxicosis along clinical follow-up. Some years later, the patient presented to

the Emergency Department (ED) early in the morning with sudden onset of muscular weakness and intense myalgias of proximal muscles of lower and upper limbs. The symptoms started 2 days before, following strenuous physical exercise. He reported symmetrical lower limb weakness with posterior progression to upper limbs, denied other neurologic, ocular or pain symptoms and maintained the ability to urinate. The patient also referred similar complaints three years before. It should be underlined that methimazole dose had been adjusted to 30mg/day due to hyperthyroidism persistence in the previous week (TSH 0.06 uIU/mL [0.5 – 4.7], free T4 1.8 ng/dL [0.6 – 1.7]). Physical examination at admission revealed apyrexia, normal blood pressure (128/74 mmHg) and tachycardia (heart rate of 106 bpm). He also presented with discrete orbitopathy (clinical activity score < 3), large diffuse goiter, discrete tremor of the hands, moist and warm skin. He had flaccid weakness of lower and upper limbs and deep tendon hyporeflexia with preserved sensation. Blood analysis are listed in [Table 1](#) and were compatible with thyrotoxicosis (suppressed TSH level and high free T4 level) despite the antithyroid drug use, and severe hypokalemia (1.9 mEq/L) without history of vomiting, diarrhoea, laxative or diuretic use. The renal function and urinary potassium excretion were normal. Electrocardiogram revealed sinus tachycardia. The patient initiated immediately intravenous potassium reposition. However, the next day he presented with rebound hyperkalemia (5.6 mEq/L) and the potassium perfusion was stopped with posterior normalization of potassium levels. He also started a low carbohydrate/salt diet to prevent further crisis. The muscular weakness resolved completely within a few hours. The diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis was suspected considering the clinical signs of abrupt myalgias, proximal muscle weakness of the limbs, hypokalemia, and thyrotoxicosis, in the absence of familiar history of hypokalemic paralysis. After clinical and biochemical stability, he was discharged with methimazole 30 mg/day. The patient's clinical file review revealed a previous episode of transient flaccid quadriplegia and low potassium levels (2.9 mEq/L) that rapidly normalized with potassium supplementation. By that time, he had been assessed by the Neurology department that excluded other neurologic diseases, namely Guillain-Barré syndrome. Later, in the same month of this occurrence, his blood analysis revealed hyperthyroidism, but TPP was not suspected then. During follow-up, it was again discussed with the patient a DT, and he finally agreed with a total thyroidectomy. There were no further muscular symptoms after surgery.

Discussion

This clinical case emphasizes recurrent muscle weakness associated with severe hypokalemia and thyrotoxicosis in a Caucasian male patient without PP familiar history. The hypokalemia differential diagnosis should begin with the type of potassium imbalance distinction, that mainly occurs secondary to potassium intracellular shift or renal/gastrointestinal losses. Particularly in this case, the absence of objective potassium losses and the fast hypokalemia correction associated with rebound hyperkalemia pointed to intracellular potassium shift. There are multiple causes underlying this

Table 1. Admission blood analysis.

Analyte	Value	Laboratorial reference range
TSH (uIU/mL)	0.07	0.5 – 4.7
Free T4 (ng/dL)	3.2	0.6 – 1.7
Potassium (mEq/L)	1.9	3.5-5.1

The admission blood analyses were compatible with thyrotoxicosis (suppressed TSH level and high free T4 level) despite the antithyroid drug and also presented a severe hypokalemia.

hypokalemia mechanism including presence of alkalemia, insulin use and beta-adrenergic stimulation that were all excluded.⁸ Thyrotoxicosis is a potentially reversible cause of PP predominantly reported in males aged between 20-40 years, albeit hyperthyroidism is commonly seen in female gender.⁹ TPP is mostly described among Asian individuals with reported incidence of 2%, and it is ten times more frequent comparing to western populations (with reported incidence of 0.2% in North American males). Therefore, it may be difficult to recognize this condition in the latter population where it is often misdiagnosed.^{3,10} Nevertheless, the incidence seems to be rising in the West due to globalization and immigration. TPP pathogenesis is not fully understood and the prevailing theories include sodium-potassium adenosine triphosphates (Na-K ATPase) pump hyperactivity and mutations in genes encoding Kir channels primarily expressed in the skeletal muscle.⁴ Relatively to Na⁺ K⁺ ATPase, it has been reported a significantly higher pump number and activity in these patients presumably potentiated by thyroid hormones excess, compared to healthy subjects or thyrotoxic patients without PP.¹⁰ On the other hand, 25%-33% of unrelated TPP patients had loss-of-function mutations in an inwardly rectifying potassium channel - Kir 2.611; this channel allows potassium to move more easily into rather than out of the cell and its transcription appears to be upregulated by thyroid hormone.^{4,11,12} The dual hits of increased intracellular potassium influx from activated Na⁺ K⁺ ATPase and decreased potassium efflux from defective Kir channels potentiates the serum hypokalemia with subsequent muscular weakness, paralysis and myalgias.^{4,10,13,14} There are several important triggering factors that exacerbate potassium intracellular shift. Alongside thyroid hormone excess, the hyperadrenergic state induced by hyperthyroidism, hyperinsulinism and androgens may enhance Na⁺ K⁺ ATPase activity; this supports the male gender preponderance of the disease.^{7,9} Other precipitating factors described are salt intake excess, stress (trauma, surgery, emotional, rest after strenuous exercise, infections, cold exposure) and drugs (alcohol, ecstasy, diuretics, estrogens, epinephrine, laxatives, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiretroviral therapy, interferon-alpha, licorice, fluoroquinolones, aminoglycosides and amphotericin B).^{4,10,13,15} Thus, the resultant episodic hypokalemia is explained by the association of an acute stimulus with the underlying hyperthyroidism.¹⁰ Attacks typically occur early in the morning due to the increased sympathetic tone, after strenuous exercise or hyperinsulinism due to high carbohydrate intake.^{9,15} Muscular weakness may range from minor weakness to quadriplegia/total flaccid paralysis and rarely with respiratory musculature involvement. TPP initially involves the lower limbs and tendentially progresses to girdle and upper limbs, with more severe proximal muscular involvement rather than distal.^{4,13} Bulbar, respiratory, and ocular muscles are usually preserved as well as bowel and bladder function, consistent with patient's findings. The patient presented with absent deep tendon reflexes, a typical TPP feature.^{10,15} Acute symptoms are usually temporary and may spontaneously resolve within a few hours to two days, even without potassium chloride supplementation.¹⁵ This resolution is explained by potassium cellular efflux that restores potassium serum levels, rather than a total body potassium depletion.¹⁰ However, TPP may present with life-threatening complications namely respiratory insufficiency, cardiac arrhythmias and death if not promptly diagnosed and treated.³⁻⁵ Hyperthyroidism symptoms are often mild or clinically undetectable³ and nearly half of thyrotoxic patients have no obvious symptomatology. The thyroid gland may be enlarged but Graves ophthalmopathy is not usually present.¹⁵

Important laboratorial findings for TPP diagnosis during the acute episode comprise both hypokalemia (potassium levels generally below 3 mEq/L) and hyperthyroidism (elevated free T3 and T4 levels and low thyrotropin).⁹ Between the attacks, potassium serum levels are normal, which distinguishes periodic paralysis from other causes of hypokalemic paralysis.¹⁰ Importantly, the clinical or biochemical hyperthyroidism severity does not correlate with hypokalemia degree or episodes of paralysis.^{3,10} Other ionic disturbs such as hypophosphatemia and mild hypomagnesemia may associate with this condition and contribute to the muscular paralysis.⁶ The ECG presented sinus tachycardia that is attributable to the hyperadrenergic state. Other possible findings are ST depression and U waves secondary to hypokalemia, and a paradoxically prolonged PR interval due to the thyrotoxicosis.¹⁰ TPP is often confused with familial hypokalemic periodic paralysis (FHPP) due to its clinical similarity. However, they are differentiated by absence of familiar history, later onset of presentation (FHPP usually presents before 20 years old) and thyrotoxic clinical and biochemical findings in TPP.^{4,10,15} Other muscular disorders like myasthenia gravis, Guillain Barre syndrome, transverse myelitis, botulism, tick paralysis should also be ruled out when patients present with acute muscle weakness.⁴ TPP acute phase treatment includes immediate potassium chloride supplementation and non-selective beta-blockers administration.^{5,13} Potassium chloride supplementation may be given orally and/or intravenously to normalize the plasma potassium concentration instead of repairing a potassium deficit with the aim to prevent cardiac arrhythmia and respiratory arrest.¹⁵ The dose varies according to the hypokalemia severity and can be titrated according to renal function and cardiovascular status.^{9,13} Nevertheless, it cannot prevent acute paralysis if given between attacks.⁹ Overly aggressive treatment with potassium can result in rebound hyperkalemia since it shifts to the extracellular space as the acute attack ceases. Manoukian *et al* reported rebound hyperkalemia in approximately 40% of patients with TPP, especially if more than 90 mEq of potassium chloride was given within 24 hours.⁶ It is recommended serial potassium levels monitoring during management to prevent this hazard.^{9,6} In turn, non-selective beta-blockade prevents intracellular potassium shift and may ameliorate and prevent subsequent paralytic attacks.¹³ Specifically in this case, a beta-blocker was not administered given the patient's medical history of unmedicated asthma and its potential to worsening this condition. Other preventive measures that may be effective are low-carbohydrate diet implementation, potassium-sparing diuretics use and avoiding precipitating factors.^{9,10} The key in TPP management is to achieve euthyroidism³ and it can be accomplished by antithyroid drugs, RAI or thyroidectomy, depending on the etiology and patient's functional status. Once euthyroidism is reestablished, periodic paralysis recurrence ceases.¹⁵ Attending to the chronic history of GD complicated with a pANCA vasculitis secondary to PTU, a definitive therapy as surgery or RAI were the most suitable definitive options to achieve euthyroidism.

Conclusion

TPP is frequently dismissed in the hospital setting since its rarity in western populations and absence of obvious hyperthyroidism symptoms in many thyrotoxic patients. Unrecognition of this condition may lead to improper management and fatal neuromuscular and cardiovascular events that would be easily preventable. The manifestation of an acute hypokalemic paralysis should raise the clinical suspicion of TPP as a cause and promptly evaluate

thyroid function. This case also highlights the importance of serial potassium levels monitoring to prevent rebound hyperkalemia, a potential hazard of aggressive potassium administration.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MO and ER: Conceptualization, data collection, writing original draft.

PG, MS and MF: Supervision and review.

All authors approved the final version.

MO e ER: Conceptualização, recolha de dados, redação do projeto original.

PG, MS e MF: Supervisão e revisão.

Todos os autores aprovaram a versão final.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Larson ST, Wilbur J. Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;101:95-108.
2. Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet*. 2008;63:3-23. doi:10.1016/S0065-2660(08)01001-8
3. Hannon MJ, Behan LA, Agha A. Thyrotoxic periodic paralysis due to excessive L-thyroxine replacement in a Caucasian man. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:423-5. doi:10.1258/acb.2009.009012
4. Siddamreddy S, Dandu VH. Thyrotoxic Periodic Paralysis. *StatPearls: StatPearls Publishing*; 2023.
5. Pompeo A, Nepa A, Maddestra M, Feliziani V, Genovesi N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: An overlooked pathology in western countries. *Eur J Intern Med*. 2007;18:380-90. doi:10.1016/j.ejim.2007.03.003
6. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med*. 1999;159:601-6. doi:10.1001/archinte.159.6.601
7. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-86. doi:10.1159/000490384
8. Castro D, Sharma S. Hypokalemia. *StatPearls: StatPearls Publishing*; 2023.
9. Neki NS. Hyperthyroid hypokalemic periodic paralysis. *Pak J Med Sci*. 2016;32:1051-2. doi:10.12669/pjms.324.11006
10. Patel M, Ladak K. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Case Report and Literature Review. *Clin Med Res*. 2021;19:148-51. doi:10.3121/cmr.2021.1610
11. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*. 2010;140:88-98. doi:10.1016/j.cell.2009.12.024
12. Cheng CJ, Lin SH, Lo YF, Yang SS, Hsu YJ, Cannon SC, et al. Identification and functional characterization of Kir2.6 mutations associated with non-familial hypokalemic periodic paralysis. *J Biol Chem*. 2011;286:27425-35. doi:10.1074/jbc.M111.249656
13. Nazir M, Hameed M, Shehzad R. Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis: A Success Story of a Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2021;13:e14553. doi:10.7759/cureus.14553
14. Chang CC, Cheng CJ, Sung CC, hiueh TS, Lee CH, Chau T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:529-36. doi:10.1530/EJE-13-0381
15. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:99-105. doi:10.1016/S0025-6196(11)62965-0



Caso Clínico

Síndrome de Down e Disfunção Tiroideia:
A Propósito de um Caso Clínico



João Dinis Martins ^{a,*}, Henrique Pina ^a, Débora Silveira ^a, Rita Palma Féria ^b,
Sílvia Guerra ^a, Cristina Valadas ^a

^a Serviço de Endocrinologia / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

^b Serviço de Medicina Interna / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2024-01-15

Accepted/Aceite: 2024-04-14

Ahead of Print: 2024-06-03

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doenças da Tiroide;
Síndrome de Down.

Keywords:

Down Syndrome;
Thyroid Diseases.

R E S U M O

A síndrome de Down é a patologia cromossómica mais frequente nos nados-vivos, com manifestações variadas - neurointelectuais, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias e endócrinas, entre outras.

Este caso descreve um jovem do sexo masculino que, por sintomatologia compatível com hipotireoidismo, revelou uma disfunção tiroideia grave com TSH 385,20 mUI/L e T4 livre indetectável. Foi iniciada reposição oral com levotiroxina, com melhoria clínica e analítica graduais.

Os indivíduos com síndrome de Down apresentam endocrinopatias tiroideias em frequência superior à população geral, podendo apresentar disfunção tiroideia, tal como hipotireoidismo congénito, hipotireoidismo adquirido ou hipertireoidismo, com particularidades epidemiológicas e algum debate quanto à sua abordagem.

Está recomendado o rastreio de disfunção tiroideia, de forma a identificar e tratar precocemente esta comorbidade.

Down Syndrome and Thyroid Dysfunction: A Case Report

A B S T R A C T

Down syndrome is the most common chromosomal disorder amongst liveborn infants, with various manifestations - neurodevelopmental, cardiovascular, gastrointestinal, pulmonary, and endocrine, among others.

This case describes a young male who developed signs and symptoms compatible with hypothyroidism and revealed a severe thyroid dysfunction with TSH 385.20 mUI/L and undetectable free T4. He was started on oral reposition with levothyroxine, with gradual clinical and analytical improvement. People living with Down syndrome present thyroid endocrinopathies more frequently than general population, and they may present thyroid dysfunction, as congenital hypothyroidism, acquired hypothyroidism, or hyperthyroidism, with epidemiological particularities and some debate about its management.

It is recommended thyroid dysfunction screening, to early identify and treat this comorbidity.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joao.viegas.martins@ulslod.min-saude.pt (João Dinis Martins)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Beatriz Angelo, Avenida Carlos Teixeira, 3, 2674-514 Loures, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc240001>

1646-3439/© 2024 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A síndrome de Down (SD), com uma prevalência estimada entre 0,3 e 0,6 por 1000 nascimentos em Portugal,¹ é a patologia cromossômica mais frequente nos nados-vivos.²⁻⁴ Em 95% dos casos, caracteriza-se pela não disjunção do cromossoma 21, sendo que os restantes casos se devem a translocação ou mosaicismos.³ Os indivíduos com SD podem ter manifestações variadas, como disfunção intelectual, patologias e malformações cardiovasculares e gastrointestinais, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença celíaca, bem como endocrinopatias.²⁻⁴ Dentro das endocrinopatias, estima-se que a disfunção tiroideia seja a mais frequente, afetando 4% a 8% das crianças com SD.³ Com o aumento da esperança média de vida nestes doentes, de uma mediana de 4 anos nos anos 50 para 58 anos em 2010,² torna-se crucial a identificação e tratamento de comorbilidades nestes pacientes, de forma a otimizar a sua qualidade de vida.

Caso Clínico

Este caso refere-se a um paciente do sexo masculino, com 30 anos, institucionalizado, com SD e história médica conhecida de dilatação esofágica, macroglossia, cardiopatia valvular com insuficiência aórtica ligeira e hipertrofia ventricular esquerda moderada, anemia macrocítica e tromboembolismo pulmonar 10 meses antes.

Devido a palidez, sonolência, fadiga, bradicardia e cabelo fino e frágil, a médica da instituição pediu uma avaliação analítica, que revelou uma TSH elevada (385,20 mUI/L, N 0,27-4,20) com valores de T4 livre indeseáveis (<0,5 pmol/L, N 12,0-22,0), anemia macrocítica (Hb 11,4 g/dL, N 13,7-17,2; VGM 102 fL, N 83-98), disfunção renal (creatinina 1,73 mg/dL, N 0,70-1,20) e hipercolesterolemia (colesterol total 310 mg/dL, N <190; LDL 236 mg/dL, N <116). Foi pedida também uma radiografia torácica, que revelou um alargamento da silhueta cardíaca e um ecocardiograma que mostrou hipertrofia ventricular esquerda com fração de ejeção preservada, disfunção diastólica e derrame pericárdico de reduzidas dimensões. A ecografia tiroideia revelou uma glândula com dimensões globalmente reduzidas, com hipoeogenicidade e heterogeneidade, sugerindo tiroidite.

Face aos achados dos exames complementares, o doente foi encaminhado ao serviço de urgência do nosso hospital, onde foi também detetada uma elevação marcada da CK (9280 UI/L, N 46-171). O doente, embora letárgico, apresentava-se normotenso, normocárdico e com uma temperatura corporal normal, registando 79,1 kg à admissão. Não se apuraram queixas gastrointestinais, existência de evento precipitante, outras disfunções cardiovasculares além do derrame pericárdico descrito ou distúrbios metabólicos, nomeadamente hiponatremia ou hipoglicemia. Assim, assumiu-se o diagnóstico de hipotiroidismo grave sem coma mixedematoso, ficando o doente internado para estabilização clínica e tratamento. Uma investigação adicional no registo de saúde eletrónico revelou que o doente já teria uma elevação marcada da TSH com níveis indetetáveis de T4 livre pelo menos 12 anos antes, noutra Hospital, tendo perdido o seguimento nessa instituição após as referidas análises, permanecendo não diagnosticado e não tratado.

Após suplementação inicial com hidrocortisona, foi iniciada reposição oral com levotiroxina, inicialmente com 50 µg diárias e posteriormente com 100 µg diárias. O estudo adicional excluiu insuficiência suprarrenal e revelou ainda a presença de anticorpos anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina. O paciente teve alta após 5 dias, com seguimento em consulta externa de Endocrinologia. Após dois meses, verificou-se uma melhoria clínica, com melho-

ria do estado de consciência e maior participação nas atividades da instituição. Houve também uma melhoria analítica, com normalização dos níveis de T4 livre e melhoria da anemia.

Discussão

A disfunção tiroideia afeta entre 4% e 8% das pessoas com SD, prevalência superior à da população geral. O seu espectro é classicamente dividido na literatura em hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo adquirido autoimune e hipertiroidismo.²⁻⁵ A menção especial e diferenciada dada ao hipotiroidismo subclínico nos artigos publicados sobre esta temática poderá dever-se ao facto de ser uma entidade muito prevalente e de não estar devidamente estabelecido o seu papel fisiopatológico, nem o seu impacto terapêutico.

Relativamente ao rastreio destas condições na idade pediátrica, a Academia Americana de Pediatria recomenda o doseamento de TSH ao nascimento (se não fizer parte do rastreio neonatal), a cada 6 meses no primeiro ano de vida e, posteriormente, anualmente ou, caso tenham sido detetados anticorpos antitiroideos (não solicitados por rotina, mas que poderão porventura ter sido pedidos no caso de alteração da TSH), a cada 6 meses.⁶ Já a Associação Europeia da Síndrome de Down recomenda a vigilância da função tiroideia a cada 6 meses nos primeiros 12 meses de vida e, em seguida, anualmente.⁷ Na idade adulta, a Global Down Syndrome Foundation recomenda a obtenção de TSH a cada um ou dois anos.⁸

O hipotiroidismo subclínico é a endocrinopatia tiroideia mais frequente, com uma prevalência reportada entre 25% e 60%.⁵ É, geralmente, assintomático e define-se bioquimicamente por uma elevação da TSH, na presença de concentrações normais de hormonas tiroideas. O mecanismo fisiopatológico é desconhecido, havendo teorias como a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, um processo autoimune autolimitado, uma disfunção central com produção inapropriada de TSH, uma regulação dopaminérgica desadequada da TSH hipofisária ou a autoimunidade tiroideia.⁵ Além disso, é possível que a distribuição gaussiana dos valores de TSH e T4 nos indivíduos com SD esteja, respetivamente, desviada para a direita e para a esquerda, o que poderá provocar um sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico.³ Não está estabelecido, sendo alvo de alguma controvérsia, se o hipotiroidismo subclínico nesta população tem significado clínico, qual o seu curso natural e se o tratamento acarreta benefícios em saúde.²⁻⁵ Estima-se que a progressão para hipotiroidismo clínico ocorra em menos de 50% dos casos, havendo também normalização da função tiroideia noutros casos.³ Adicionalmente, o tratamento não parece ter impacto significativo no crescimento e neurodesenvolvimento.²⁻⁵ Desta forma, não há consenso científico no sentido de recomendar o tratamento destes doentes, podendo ser ponderado na presença de autoimunidade tiroideia com níveis de TSH superiores a 10 mUI/L.³

O hipotiroidismo congénito é uma das causas preveníveis mais comuns de atraso intelectual, afetando 1,5% a 6,1% das pessoas com SD, uma prevalência 28 a 35 vezes superior à da população geral.^{3,5} Define-se como uma elevação da TSH (>10 mUI/L) e uma diminuição da T4 ao nascimento, muitas vezes diagnosticado no rastreio neonatal.³ Esta condição, em doentes com SD, leva a aumento do risco de anomalias congénitas, nomeadamente cardiovasculares e gastrointestinais, quando comparado com doentes com SD eutiroideos.^{3,4} A maioria dos casos é devida a hipoplasia da tireoide, podendo também haver ectopia tiroideia, agenésia total ou parcial.³ O tratamento deve ser feito com reposição hormonal tiroideia.

As patologias autoimunes são também mais frequentes em doentes com SD, nomeadamente a doença celíaca, que afeta 5% a 10% e a diabetes *mellitus* tipo 1 com uma prevalência três vezes superior à da população pediátrica geral, não sendo exceção a autoimunidade tiroideia, detetada em 13% a 34% desta população.^{2,3} O hipotiroidismo adquirido autoimune em indivíduos com SD tem algumas particularidades, como: igual distribuição entre géneros; idade mais precoce de aparecimento; títulos de anticorpos mais baixos ao diagnóstico e menor história familiar.³ Num estudo, reportou-se também uma maior taxa de evolução de hipotiroidismo autoimune para doença de Graves.⁹ Nos doentes com SD, os sinais e sintomas de hipotiroidismo são pouco específicos, uma vez que estes podem apresentar obstipação, pele seca, fraqueza muscular, fadiga e ganho de peso, na ausência de hipotiroidismo.⁴ Não se conhece a prevalência de coma mixedematoso neste grupo. Tal como na população geral, é necessário tratamento com reposição de hormona tiroideia.

O hipertiroidismo nos doentes com SD é também mais comum do que na população em geral, situando-se a sua prevalência entre 0,65% e 3%.⁵ A sua causa é, geralmente, autoimune, devendo-se a doença de Graves.⁵ Esta patologia é, geralmente, sintomática, apresentando-se mais cedo do que na população geral e sem preponderância do sexo feminino.⁵ O tratamento é controverso, com opiniões diversas na literatura.³⁻⁵ Alguns trabalhos verificaram que a terapêutica médica se associava a períodos mais curtos de remissão e a maior taxa de recidiva, com valores até 100% reportados.³⁻⁵ Por este motivo, alguns autores sugerem o tratamento definitivo com iodo radioativo.³⁻⁵ A opção cirúrgica, além de invasiva, apresenta-se como difícil, na medida em que os doentes com SD têm anomalias craniofaciais e pescoço curto, dificultando as condições anestésicas.³⁻⁵ Desta forma, o tratamento deve ser individualizado, com avaliação de riscos e benefícios de cada opção.

Conclusão

Apesar de o hipotiroidismo ser uma condição frequente e amplamente reconhecida na comunidade médica, este caso realça os desafios diagnósticos desta patologia numa pessoa com SD. Sabendo que esta síndrome está associada com várias disfunções orgânicas, nomeadamente patologias endócrinas com manifestações clínicas inespecíficas, devemos manter um elevado grau de suspeição para rastrear, diagnosticar e tratar as comorbilidades que possam aparecer.

Verificando-se um aumento da esperança de vida desta população, torna-se cada vez mais necessário responder às questões deixadas em aberto, nomeadamente quanto ao hipotiroidismo subclínico - qual a sua real prevalência, qual o seu verdadeiro significado clínico e como deve ser feita a sua gestão.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

JDM: Elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final. HP, DS, RPF, SG e CV: Revisão crítica e aprovação final.

JDM: Drafting the manuscript; critical review and final approval. HP, DS, RPF, SG and CV: Critical revision and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Braz P, Machado A, Ramalho C, Dias CM. Prevalência de dados-vivos com síndrome de Down: indicador conjunto da gravidez tardia e das políticas de diagnóstico pré-natal entre 2011-2017. *Bol Epidemiol Observ.* 2020;9:27-30.
2. Whoooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25:61-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000382.
3. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: an update. *Acta Biomed.* 2018;89:132-9. doi: 10.23750/abm.v89i1.7120.
4. Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.
5. King K, O’Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down Syndrome: A literature review. *Ir J Med Sci.* 2013;183:1-6. doi: 10.1007/s11845-013-0994-y.
6. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW, AAP Council on Genetics. Health supervision for children and adolescents with down syndrome. *Pediatrics.* 2022;149: e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010.
7. European Down Syndrome Association. Health care guidelines for people with Down syndrome. [accedido Dez 2023] Disponível em: <https://ndss.org/resources/healthcare-guidelines>
8. Tsou AY, Bulova P, Capone G, Chicoine B, Gelaro B, Harville TO, et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA.* 2020;324:1543-56. doi: 10.1001/jama.2020.17024.
9. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza M, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto’s thyroiditis in children and adolescents with Down’s syndrome. *Hormones.* 2015;14:410-6.



Case Report

Lateral Ectopic Thyroid on a Healthy Child: Case Report



Cláudia Almeida Martins ^{a,*}, Bertínia Oliveira ^a, Graciete Santos ^b, Francisco Guimarães ^c

^a USF AlbaSaúde, Rio de Mouro, Portugal

^b USF Mãe D'Água, Queluz, Portugal

^c Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-12-30

Accepted/Aceite: 2024-05-11

Ahead of Print: 2024-06-04

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Keywords:

Child;

Thyroid Gland.

Palavras-chave:

Criança;

Glândula Tiroide.

A B S T R A C T

Ectopic thyroid is a rare embryological aberration (1 in 4000 to 8000 patients with thyroid disease; 1 in 100 000 to 300 000 normal subjects). Amongst ectopic thyroid glands, 90% are lingual and 10% befall in other locations. Only 1% to 3% of all ectopic thyroid tissues are located in the lateral neck. We report a case of an eight-year-old child with a lateral submandibular ectopic thyroid. Her development and growth patterns were normal. Thyroid function showed a subclinical hypothyroidism. Ultrasonography showed a thyroid cavity filled with adipose tissue and an ectopic thyroid with a heterogeneous structure. A thyroid scan with sodium pertechnetate confirmed the diagnosis. The child was treated with levothyroxine. The repeated thyroid function tests were within the normal limits. This case demonstrates the importance of requesting thyroid function tests and imaging studies in all patients with neck masses.

Tiroide Ectópica Lateral em Criança Saudável: Relato de Caso

R E S U M O

A tiroide ectópica constitui uma anomalia embrionária rara (1 em 4000 a 8000 indivíduos com patologia tiroideia; 1 em 100 000 a 300 000 indivíduos saudáveis). Entre as glândulas tiroideias ectópicas, 90% são linguais e 10% ocorrem noutros locais. Apenas 1% a 3% de todas as glândulas tiroideias ectópicas são laterais. Relata-se um caso de uma criança de oito anos com tiroide ectópica lateral submandibular. A criança tem um desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor normal. A avaliação da função tiroideia evidenciou um hipotireoidismo subclínico. A ecografia mostrou um preenchimento da loca tiroideia por tecido adiposo e uma tiroide ectópica com estrutura heterogénea. A cintigrafia com pertechnetato de sódio confirmou o diagnóstico. A criança foi medicada com levotiroxina, com normalização da função tiroideia. Este caso destaca a importância do pedido da função tiroideia e estudos imagiológicos na presença de massas do pescoço.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: claudia.a.martins@arslvt.min-saude.pt (Cláudia Alexandra Almeida Martins)

Bairro Tabaqueira 30, 2635-101 Rio de Mouro, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230051>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introduction

The thyroid is the first endocrine gland to develop throughout fetal embryology, starting at the third gestation week from the endodermal cells. On the fifth week of gestation the thyroid diverticulum migrates caudally alongside the midline, crossing anteriorly the hyoid bone and the laryngeal cartilage. During migration the thyroid remains attached to the tongue via the thyroglossal duct.¹ Failure on thyroid migration to its loca is called an ectopic thyroid.² The most common thyroid ectopia is the lingual thyroid in 90% of the cases but 10% can occur in other locations.² In 70% of the individuals with ectopic thyroid, the thyroid gland cannot be found in its local.³

We report a case of a lateral ectopic thyroid located between the submandibular gland and the thyroid cartilage on a healthy child.

Case Report

An eight-year-old female child presented with a sore throat which started three days ago. The pregnancy was monitored. She had an eutocic delivery at 41 weeks of gestation without interurrences. She had been healthy since birth, with normal development and growth patterns. The newborn screening test (heel-prick test) results was normal. There was no family history of thyroid problems. Upon examination, the child had a painless mass on her right side of the neck measuring approximately 20x20 mm. It was non-tender, mobile and non-adherent to the superficial and profound plans. There were no palpable adenopathies and no other findings on physical examination.

Thyroid function and a thyroid ultrasound were requested. Thyroid function showed a subclinical hypothyroidism with a thyroid-stimulating hormone (TSH) 9.46 mUI/L (0.600-4.840 mUI/L) and free thyroxine (fT4) 1.16 ng/dL (0.97-1.67 ng/dL). The ultrasonography described that the thyroid was difficult to assess due to poor cooperation from the child. The child was referred to a Pediatric appointment and was evaluated two months later.

Upon evaluation from the specialty, the child was asymptomatic and new thyroid function assessment and ultrasonography were requested. The thyroid function was again consistent with a subclinical hypothyroidism: TSH 7.530 mUI/L, fT4 1.02 ng/dL, free triiodothyronine (fT3) 3.92 pg/mL (2.53-5.22 pg/mL), anti-thyroglobulin antibody 13.6 (<37 UI/mL) and anti-thyroid peroxidase antibodies <9 (<18). The ultrasonography revealed a thyroid loca filled with adipose tissue and an ectopic thyroid with a heterogeneous structure, 26x25x10 mm, located between the right submandibular gland and the thyroid cartilage.

In order to confirm the diagnosis, it was requested a thyroid scan with sodium pertechnetate which revealed the absence of a thyroid gland in its usual topography and increased uptake on the cervical region, related with an ectopic thyroid, corroborating the ultrasonography findings.

Following the diagnosis, the patient was treated conservatively with levothyroxine 125 µg daily. After the treatment she remained asymptomatic and repeated thyroid function tests. The results were normal (TSH 4.040 mUI/L, fT4 1.28 ng/dL e fT3 1.28 pg/mL). The child remains under semi-annual surveillance.

Discussion

The ectopic thyroid is an embryological anomaly that can befall in any moment of its migration. This happens more frequently in women, with a 4:1 female-to-male ratio.

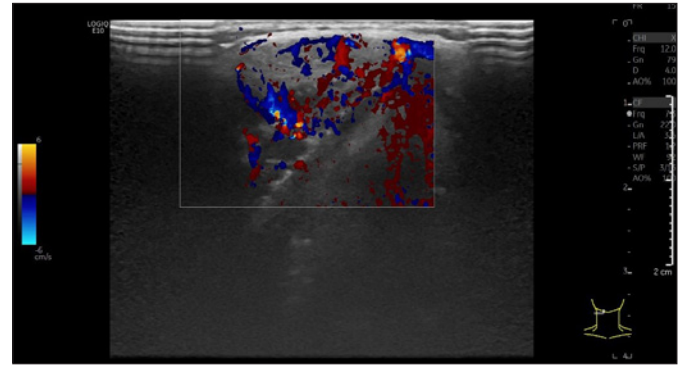


Figure 1. Ectopic thyroid Doppler.

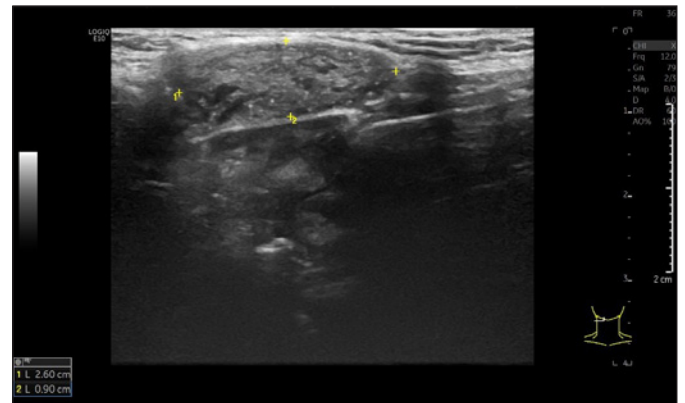


Figure 2. Ectopic thyroid measurements.

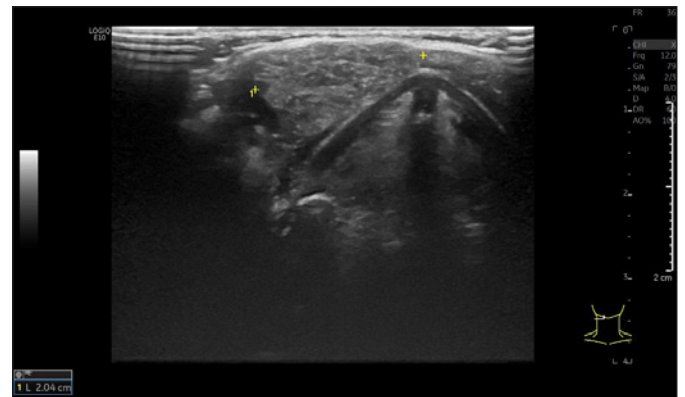


Figure 3. Ectopic thyroid.

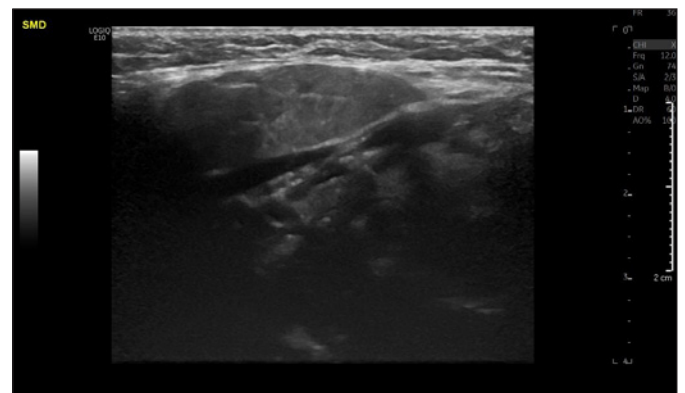


Figure 4. Right submandibular gland.

Ectopic thyroid can be diagnosed at any age. Most cases are identified during the neonatal period through newborn screening test (heel-prick test).⁴ However, in some cases the diagnosis occurs during childhood, adolescence and menopause. This is mostly related to the increased demand of thyroid hormones in these phases of life, causing a rise of TSH circulating levels and consequently the growth of the ectopic thyroid tissue.⁵ Thyroid hormones modulate the metabolism and development of both ovaries and uterus tissue, playing a vital role on female reproductive system. During adolescence and menopause, the most common symptoms are menstrual irregularities and infertility.⁶

Ectopic thyroid is the most frequent form of thyroid dysgenesis (48% to 61% of the cases)⁷ with a prevalence 1 per 4000 to 8000 patients with thyroid disease and 1 per 100 000 to 300 000 healthy individuals.⁸ Among ectopic thyroid glands, 90% are lingual and 10% occur in other sites such as subdiaphragmatic space, mediastinum, esophagus, visceral organs, thoracic cavity and intra-tracheal and submandibular regions.^{9,10}

Less commonly (in 1% to 3% of all ectopic thyroid tissues)¹¹ ectopic thyroid can occur in the lateral neck, usually in the submandibular space. Until recently, cases of ectopic thyroid detected in the lateral cervical region were considered as malignant (metastatic) lesions and were designated as “lateral aberrant thyroid”.^{12,13}

Submandibular thyroid tissue is more common in women and is located mainly on the right side of the neck.¹³

Ectopic thyroid cancer incidence rate is approximately 0.3% to 0.5% of thyroid cancer and a lateral aberrant ectopic thyroid is even rarer.^{14,15}

The main diagnostic exams for assessing ectopic thyroid tissue are scintigraphy and ultrasonography. Fine needle aspiration is considered to be the best exam to differentiate between a benign and a malignant lesion and it correctly diagnosis 95% to 97% of all cases. However, it is an invasive exam that may sometimes be misleading or non-diagnostic. It is useful in a nodular ectopic gland when there is suspicion of malignancy or a metastasis from a thyroid cancer or to assist as a preoperative diagnosis.¹⁶

Concerning the management of ectopic thyroid, literature is not consensual. However, most authors consider that it depends on the patient symptoms. Most ectopic thyroids are asymptomatic and no therapy is necessary.⁵ Even though ectopic thyroid cancer is unusual, benign tissue tends to be accompanied by hypothyroidism.¹⁷ Asymptomatic patients with normal thyroid function are recommended to keep a close follow-up with thyroid blood samples and regular ultrasonography of the neck in order to monitor disease progression efficiently, detect mass enlargement or the development of complications.^{13,17} Patients with hypothyroidism are treated with hormonal therapy. However, symptoms like dysphagia, dysphonia, bleeding or dyspnea are related with the growth of the thyroid tissue.⁵ Surgical treatment is only indicated for symptomatic patients after failure of medical treatment or for those with dysphagia, bleeding or suspicion of malignancy.¹⁸

In this case report the initial diagnosis with the ultrasonography was not made. Nevertheless, the suspected pair of palpable mass and subclinical hypothyroidism led to the need of a new ultrasonography and a scan with sodium pertechnetate. This timeline led to the diagnosis of a lateral ectopic thyroid, an even rarer diagnosis than initially suspected. As this was an asymptomatic eight-year-old child, who did not cooperate during the ultrasound, and as the main diagnostic tests did not reveal any suspicion of malignancy, fine needle aspiration was not performed. A conservative treatment with hormonal substitution has been implement-

ed since the child keeps regular follow-up to monitor possible recurrences or complications.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

CAM, BO, GS and FG: Contributed equally to this case report and were responsible for conceptualization, writing original draft, review and final approval.

CAM, BO, GS e FG: Contribuíram igualmente para este relato de caso e foram responsáveis pela concetualização, redação do projeto original, revisão e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>.
2. Alanazi SM, Limaie F. Ectopic Thyroid. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539892/>.
3. Kumar Choudhury B, Kaimal Saikia U, Sarma D, Saikia M, Dutta Choudhury S, Barua S, et al. Dual ectopic thyroid with normally located thyroid: a case report. *J Thyroid Res.* 2011;2011:159703. doi: 10.4061/2011/159703.
4. Alanazi SM, Limaie F. Ectopic Thyroid. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539892/>.
5. Toso A, Colombani F, Averono G, Aluffi P, Pia F. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorinolaryngol Ital.* 2009;29:213-7
6. Usha SMR, Bindu CM, Chandrika N. thyroid dysfunction: an alternate plausibility in perimenopausal women! *J Midlife Health.* 2022;13:300-3
7. Santangelo G, et al. Prevalence, diagnosis and management of ectopic thyroid glands. *International Journal of Surgery.* 2016;28:S1-6
8. Kim MS, Kong YH, Lee DY. A case of subclinical hypothyroidism

- with lingual and right pretracheal ectopic thyroid. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:148-50. doi: 10.4274/jcrpe.1791.
9. Lilley JS, Lomenick JP. Delayed diagnosis of hypothyroidism following excision of a thyroglossal duct cyst. *J Pediatr.* 2013;162:427-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.018.
 10. Sanker V, Mohamed A, Pranala M, Tharakan V. A unique presentation of ectopic thyroid tissue: case report and management principles. *Cureus.* 2022;14:e28717. doi: 10.7759/cureus.28717.
 11. Paragliola RM, Papi G, Lovicu RM, Pontecorvi A, Corsello SM. A rare case of lateral ectopic thyroid. *Clin Nucl Med.* 2016; 41:936-7. doi: 10.1097/RLU.0000000000001401.
 12. Liu GS, Berry GJ, Desai K, Megwalu UC. Benign ectopic thyroid in the lateral (Level II) neck compartment. *Cureus.* 2022;14:e22140. doi: 10.7759/cureus.22140.
 13. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:375-82. doi: 10.1530/EJE-11-0461.
 14. Fu G, Guo F, Zhang W, Ruan X, Zheng X, Wang Z, Gao M. Diagnosis and treatment of ectopic thyroid carcinoma: A case report and literature review. *Front Oncol.* 2022;12:1072607. doi: 10.3389/fonc.2022.1072607.
 15. Singh V, Srinivas T, Bhat S, Goel S. Massive lateral neck mass: aberrant ectopic thyroid malignancy. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241451. doi: 10.1136/bcr-2020-241451.
 16. Guerra G, Cinelli M, Mesolella M, Tafuri D, Rocca A, Amato B, et al. Morphological, diagnostic and surgical features of ectopic thyroid gland: A review of literature. *Int J Surg.* 2014;1:S3-11. doi: 10.1016/j.ijso.2014.05.076.
 17. Gao M, He Q, Li L, Ji F, Ding Y, Sun Q, Qiu X. The clinicopathological features, treatment outcomes and follow-up results of 47 ectopic thyroid gland cases: a single-center retrospective study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1278734. doi: 10.3389/fendo.2023.1278734.
 18. Agrawal K, Patro PS, Pradhan P, Parida PK. Management of ectopic thyroid in head and neck: study of 8 cases. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2021;33:223-8. doi: 10.22038/ijorl.2021.51080.2718.



Caso Clínico

Bisalbuminemia na Diabetes Não Controlada: A Propósito de um Caso Clínico



✉ Maria José Pires ^{a,*}, João Luís Cavaco ^a, Marisa Teixeira Silva ^a

^a Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-01-31

Accepted/Aceite: 2024-07-02

Ahead of Print: 2024-07-22

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Distúrbios das Proteínas do Sangue;

Diabetes Mellitus;

Albumina Sérica/metabolismo.

Keywords:

Blood Protein Disorders;

Diabetes Mellitus;

Serum Albumin/metabolismo.

R E S U M O

A bisalbuminemia é uma alteração qualitativa rara caracterizada por um pico de albumina bífido na eletroforese de proteínas. Existem duas formas: hereditária/permanente ou adquirida/transitória. O caso clínico de um doente referenciado à consulta de Medicina Interna por achado incidental de bisalbuminemia, com diabetes não controlada e síndrome metabólica. A eletroforese de proteínas mostrou duas bandas distintas de albumina desiguais, sem outras alterações. Iniciou tratamento com antidiabético oral por recusa de terapêutica idealmente com administração subcutânea devido a hábitos toxifílicos prévios, e controlo de fatores de risco. Reavaliação após quatro meses, com diabetes e fatores de risco controlados e eletroforese das proteínas sem alterações. Pelas características estruturais da albumina e função no processo de glicação, sendo um potencial marcador de controlo glicémico, surgiu a hipótese de se tratar de uma etiologia para a bisalbuminemia adquirida, corroborada em estudos prévios e neste caso clínico pela resolução da alteração eletroforética após controlo glicémico.

Bisalbuminemia in Uncontrolled Diabetes: About a Clinical Case

A B S T R A C T

Bisalbuminemia is a rare qualitative change characterized by a bifid albumin peak on protein electrophoresis. There are two forms: hereditary/permanent or acquired/transient. The clinical case of a patient referred to the Internal Medicine consultation due to an incidental finding of bisalbuminemia, with uncontrolled diabetes and metabolic syndrome. Protein electrophoresis showed two distinct unequal albumin bands with no other changes. He started treatment with oral antidiabetics due to refusal of treatment, ideally with subcutaneous administration, due to previous toxicophilic habits, and control of risk factors. Reassessment after four months, with diabetes and risk factors controlled and protein electrophoresis unchanged. Due to the characteristic characteristics of albumin and its function in the glycation process, being a potential marker of glycemic control, the hypothesis arose that it is an etiology for acquired bisalbuminemia, corroborated in previous studies and in this clinical case by the resolution of the electrophoretic alteration after glycemic control.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: maria.jose.pires1@gmail.com (Maria José Pires)

Avenida Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230009>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A albumina sérica humana (ASH) é um constituinte vital do plasma humano com uma variedade de funções fisiológicas. Além de essencial, a ASH constitui 60% a 65% das proteínas plasmáticas totais. O papel da ASH na manutenção da pressão oncótica é bem conhecido. Além disso, a ASH auxilia no transporte de diversas moléculas endógenas e exógenas. A sua função antioxidante protege o organismo de diversos agentes oxidantes e atua como catalisador em várias reações corporais. É produzida no fígado pelos hepatócitos como uma cadeia polipeptídica única de 66,5 kDa e é secretada no plasma sem glicosilação.¹⁻³

A eletroforese de proteínas séricas (EPS) é um procedimento realizado rotineiramente para fins diagnósticos, especificamente como teste de triagem para gamopatias monoclonais.¹ No entanto, na região da albumina podemos ter de forma pouco frequente alterações.^{1,4}

- 1- Alterações na banda em termos quantitativos adquiridos: aumento por desidratação devido a uma perda consecutiva de água (sudorese excessiva, diarreia, vômito) e diminuição por síntese diminuída (doença hepática, má nutrição), perda proteica renal, queimaduras graves, hemorragia. Uma redução pouco marcada ocorre em situações de inflamação aguda, gravidez e em tumores.
- 2- Alterações quantitativas congénitas da síntese de albumina incluem a condição onde a albumina está ausente ou numa concentração muito baixa. A analbuminemia representa uma marcada descida na produção de albumina cuja concentração está abaixo de 1% do normal.^{4,5}
- 3- Alterações na migração da albumina com alteração da banda através de duas formas distintas: bisalbuminemia e aloalbuminemia. Nestas duas últimas alterações aparece uma banda adicional, na zona da albumina, com uma mobilidade eletroforética maior ou menor do que a albumina.⁶⁻⁸

O primeiro caso de bisalbuminemia foi relatado por um alemão diabético em 1955. Desde então, várias mutações e polimorfismos foram descritos na literatura.⁹ A bisalbuminemia hereditária, transmitida como um caráter autossômico codominante, é um distúrbio genético relativamente raro (ocorrendo com uma frequência cumulativa de 1:1000-1:10 000) que geralmente é revelada ao acaso e causada por uma mutação pontual do gene da *ASH*.²

Trata-se de uma alteração permanente e reflete a coexistência de dois tipos de albumina. No geral, tem consequências raras em termos de morbidade, mas algumas variantes a poderem ter uma afinidade diferente daquela da albumina para hormonas normais, iões metálicos, ácidos gordos ou drogas.^{9,10} Por outro lado, a bisalbuminemia adquirida ocorre como um fenómeno transitório e mostra uma mobilidade mais rápida em direção ao ânodo em comparação com a albumina normal. Essa variação reflete a presença de uma albumina normal e de uma albumina modificada. Resultam de alterações estruturais de uma porção de albumina circulante por adição ou subtração de material.¹¹ A bisalbuminemia adquirida tem sido descrita associada a três causas principais causas: iatrogenia medicamentosa, como após exposição a doses elevadas de antibióticos beta-lactâmicos, pela ligação à albumina de antibióticos com um anel beta-lactâmico; na pancreatite aguda, especialmente se complicada com rotura de pseudoquistos, pela proteólise limitada da albumina pelas enzimas pancreáticas; e em situações como o mieloma múltiplo, pela ligação à albumina de certas imunoglobulinas monoclonais. Foram ainda descritos casos raros de bisalbuminemia transitória em indivíduos adultos com síndrome nefrótica e insuficiência renal crónica mas o mecan-

ismo fisiopatológico que possa explicar esta associação não está esclarecido.¹² Especificamente na DM, também estão reportados casos de bisalbuminemia hereditária ou adquirida, contudo interpretada como um achado incidental e de pouca utilidade diagnóstica ou significado terapêutico.¹³ Embora a bisalbuminemia não influencie o processo da doença, deve ser considerada devido à sua possível associação com outras patologias na sua forma adquirida e não mal interpretado como um pico de globulina anormal quando lidamos com casos suspeitos ou confirmados de discrasia de células plasmáticas.

Descreve-se, de seguida, dada a sua raridade, um caso clínico de um doente com diabetes não controlada e com bisalbuminemia.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 42 anos, caucasiano, desempregado, sedentário, hábitos toxifílicos (drogas injetáveis) sob programa de reabilitação desde há 5 anos com metadona 30 mg/dia, referenciado a consulta externa de medicina interna por DM tipo 2 não controlada (HbA1c 12,6%, N: <7,0%), com incumprimento de seguimento médico prévio e sem tratamento dirigido. Sem outras doenças conhecidas. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Negava qualquer sintomatologia, nomeadamente perda de peso, polifagia, polidipsia, poliúria, alterações da visão ou sensibilidade. Negava medicação habitual.

Ao exame objetivo destacava-se a obesidade grau I (IMC 35,8 kg/m²) (N: 19-25 kg/m²) e perímetro abdominal 121 cm. Apresentava uma tensão arterial (TA) 162/95 mmHg (N: TAS<130 mmHg) e frequência cardíaca (FC) 82 bpm (N: 60-100 bpm). O restante exame físico era normal.

Na investigação laboratorial inicial apresentava hemoglobina 14,1 g/dL (N: 14-18 g/dL), hematócrito 43,6% (N: 42%-50%), plaquetas 225 x 10³/μL (150 000-450 000/μL), WBC total 5,3 x10³/μL (N: 4000-11 000/μL), neutrófilos 23,3% (N:50%-70%), linfócitos 50,7% (N:30%-45%), monócitos 5,9% (N:0%-6%), basófilos 0,9% (N: 0%-1%), ureia 24 mg/dL (N: 8-20 mg/dL), creatinina 0,99 mg/dL (N: 0,70-1,30 mg/dL), colesterol total 170 mg/dL (N: <190 mg/dL), triglicédeos 162 mg/dL (N: < 150 mg/dL), HDL 33 mg/dL (N:< 40 mg/dL), LDL 107 mg/dL (N: <70 mg/dL), AST 17 U/L (N:10-40 U/L), ALT 29 U/L (N: 10-40 U/L), amilase pancreática 26 U/L (N: 25-125 U/L); eletrólitos, cálcio e fósforo dentro dos limites normais. TSH 3,57 μU/mL (N: 0,5-4,0 μU/mL), FT4 1,08 ng/dL (N: 0,8-1,8 ng/dL), proteína total 7,5 g/dL (N: 5,5-9,0 g/dL) com relação albumina/globulina de 1,04 (N: 1,15-2,18) e gamaglobulina de 0,7 g/dL (N: >0,71 g/dL). Albumina plasmática de 3,5 g/dL (N: 3,5-5,5 g/dL). HbA1c 12,9%. Glicemia jejum 124 mg/dL (N: 70-99 mg/dL). A avaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de DM, e foi inclusivamente possível assumir uma síndrome metabólica.

A eletroforese de proteínas feita usou o método capilar (Fig. 1)



Figura 1. Eletroforese de proteínas plasmáticas com os dois picos de albumina sérica: doente com diabetes não controlada.

e mostrou duas bandas distintas de albumina desiguais, que representa a separação de dois tipos de albumina com mobilidade eletroforética diferente, sem outras alterações. Realizou ecografia abdominopélvica que não apresentou alterações.

Foi iniciada terapêutica com metformina/sitagliptina 850+50 mg – 1 comprimido/2 vezes dia por recusa do doente a terapêutica indicada ao alvo subcutânea dado hábitos toxifílicos prévios, amlodipina/telmisartan 10+40 mg – 1 comprimido/dia e sinvastatina 20 mg – 1 comprimido/dia e encaminhamento para consulta de nutrição, assim como rastreio de complicações vasculares da DM. Na reavaliação aos 2 meses após iniciar tratamento, a destacar a aderência a uma dieta mediterrânea, com cumprimento terapêutico e laboratorialmente com HbA1c 8,7%. A eletroforese de proteínas encontrava-se com apenas 1 banda de albumina, ou seja, com resolução da alteração previa e sem outras a destacar.

Na reavaliação aos 4 meses de tratamento, com manutenção dos hábitos de vida saudável, com prática de exercício semanal (3 caminhadas de 30 minutos) e dieta diversificada, assim como o cumprimento da terapêutica, a destacar laboratorialmente uma evolução favorável da DM com uma HbA1c de 6,4% e eletroforese das proteínas sem alterações (Fig. 2).

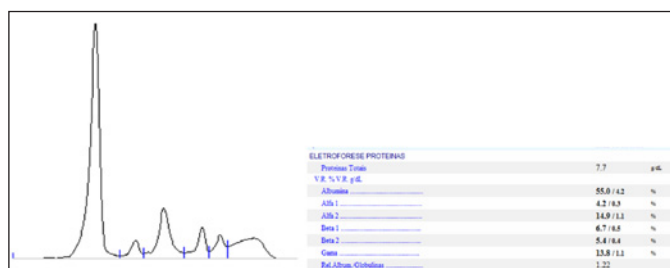


Figura 2. Eletroforese de proteínas plasmáticas com um pico de albumina sérica: doente com diabetes controlada.

Discussão

A *ASH* é um constituinte bem conhecido do plasma humano produzido no fígado pelos hepatócitos. Tem muitas funções fisiológicas vitais, como manutenção da pressão oncótica, transporte de moléculas endógenas e exógenas e funções antioxidantes.^{12,13} A eletroforese de proteínas séricas é uma análise investigativa comumente utilizada para fins diagnósticos, como a gamapatia monoclonal.⁸

A bisalbuminemia é uma condição caracterizada pela presença de duas bandas de albumina com mobilidade diferente na eletroforese de proteínas séricas. É um distúrbio incomum que pode ser herdado, seguindo um padrão autossômico dominante ou adquirido.¹⁴ Curiosamente, o primeiro caso de bisalbuminemia foi relatado em um paciente alemão diabético em 1955 por Scheurlen. Desde então, várias mutações conhecidas e formas transitórias foram relatadas. A bisalbumina hereditária é permanente, enquanto o tipo adquirido reflete a presença de albumina normal e modificada.¹⁵

A forma adquirida ou transitória dessa condição resulta de alterações estruturais de uma porção da albumina circulante, seja por subtração ou adição de material. Esta forma adquirida foi relatada em pacientes com cirrose, síndrome nefrótica, sarcoidose, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de Alzheimer, pseudoquisto pancreático, doença renal crônica, DM e em pacientes que tomam antibióticos beta-lactâmicos.^{15,16} É um achado raro por si só, e seu mecanismo fisiopatológico permanece obscuro. Em patologias pancreáticas como o pseudoquisto, a lise

de proteínas por enzimas pancreáticas é considerada responsável pelo pico duplo de albumina. Em pacientes sob terapia com beta-lactâmicos, essas moléculas podem ligar-se à albumina e alterar a sua migração eletroforética. A diabetes tem sido associado a esse achado não patológico, mas o mecanismo exato ainda não é conhecido. A bisalbuminúria é um achado ainda mais raro, com duas frações distintas de albumina urinária na eletroforese.^{15,17}

Portanto, a bisalbuminemia não é resultado de nenhuma doença, mas um achado fortuito que pode ser atribuído a um tipo possivelmente hereditário. As variações de albumina, detetadas na EPS, devem ser observadas com atenção por clínicos e imunopatologistas.¹ Essas novas formas de albumina também podem oferecer dados sobre evolução, estrutura molecular e características da molécula de albumina. A forma adquirida deve levantar suspeitas e fazer o clínico pensar se existe algum processo patológico subjacente que ainda não foi diagnosticado.¹²

Aprender sobre variantes de albumina pode ser de grande curiosidade e pode ser valioso na avaliação de sua distribuição geográfica.^{10,14,16} Não há importância clínica bem conhecida desta entidade, exceto o indicado acima. Não deve ser confundido com um pico de globulina anormal, especialmente diante de casos suspeitos ou confirmados de gamopatias monoclonais.¹⁰ Essas bandas geralmente desaparecem após a suspensão da droga ou tratamento de doença.¹¹

No caso clínico em questão foi descrito um caso raro de bisalbuminemia adquirida num doente com DM mal controlada. Apesar de não terem existido implicações clínicas até à data conhecidas para esta alteração analítica, destaca-se a importância de reconhecer tais variantes e, a importância dos clínicos em interpretar esta entidade com cautela. Neste caso, o controlo da DM foi determinante para a normalização do perfil eletroforético do doente e coincidente com casos prévios descritos na literatura.

Há a destacar o facto de a albumina ser particularmente sensível à glicação, pois é altamente abundante no sangue, correspondendo a 50%-60% das proteínas plasmáticas totais e tem uma semivida longa (21 dias). Além disso, a albumina possui um grande número de resíduos de arginina e lisina, que são os principais alvos da glicação, e a albumina glicada tem sido estudada há vários anos como um potencial biomarcador do controle glicémico.^{1,6,18} Em 2020, Lugat A *et al* apresentam um estudo prospetivo que sugeriu que o aumento dos níveis de albumina glicada devido à DM não controlada pode constituir uma nova etiologia da bisalbuminemia adquirida, que é encontrada na EPS em 80% dos pacientes com HbA1c >13%. Esta foi a primeira série de casos relatada de bisalbuminemia causada pela presença de AG. Embora esses achados ainda precisem ser confirmados em séries maiores, essa observação é clinicamente relevante. Assim, é sugerido que a EPS deverá ser repetida quando obtido o controle glicémico antes de planear novas investigações.¹⁸

Desta forma, os autores pretendem realçar a importância da valorização da bisalbuminemia adquirida como manifestação rara e consequência de uma doença metabólica, mal controlada, como a DM. Assim, apesar da bisalbuminemia não influenciar o processo da doença, é importante reconhecer esta entidade como uma variante, quando realizada a interpretação da EPS.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MP, JC: Redação do manuscrito, seleção das imagens, revisão bibliográfica, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do artigo.

MTS: Revisão crítica do conteúdo e aprovação final do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

MP, JC: Writing the manuscript, selecting the images, reviewing the literature, critically reviewing the content and approving the final version of the article.

MTS: Critical review of the content and final approval of the article.

All the authors have approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Kapatia G, Wadhwa M, Malhotra P, Prakash G, Aggarwal R. Bisalbuminemia: a pathologist's insight of an uncommon phenomenon. *J Lab Physicians*. 2021;13:219-23. doi: 10.1055/s-0041-1730878.
- Kragh-Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters T Jr. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim Biophys. Acta* 2013;1830:5405-17. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.03.026.
- AvRuskin TW, Juan CS, Weiss RE. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a rare example of albumin polymorphism and its rapid molecular diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:801-7. doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.801.
- Minchiotti L, Caridi G, Campagnoli M, Lugani F, Galliano M, Kragh-Hansen U. Diagnosis, phenotype, and molecular genetics of congenital analbuminemia. *Front Genet*. 2019;10:336. doi: 10.3389/fgene.2019.00336.
- Minchiotti L, Galliano M, Caridi G, Kragh-Hansen U, Peters T. Congenital analbuminaemia: molecular defects and biochemical and clinical aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:5494-502. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.019.
- Tance Y, Deneuille T, Tiev KP, Tolédano C, Gain M, Josselin-Mahr L, Cabane J, Kettaneh A. Un pic transitoire sur l'électrophorèse des protides sériques. *Rev Med Interne*. 2009;30:436-7. French. doi: 10.1016/j.revmed.2008.06.017.
- Bach-Ngohou K, Schmitt S, Le Carrer D, Masson D, Denis M. Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin*. 2005;63:127-34.
- Srikrishna G, Mathai D, Abraham OC, Kaur A, Kanagasabapathy AS, Pulimood BM. IgG multiple myeloma and alloalbuminemia: as unusual association. *J Assoc Physicians India*. 1994;42:331-2.
- Akhmouch I, Alayoud A, Bahadi A, Zajjari Y, Montasser D, El Allam M, et al. Bisalbuminemia during remission of nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1251-3.
- Kalambokis G, Kitsanou M, Kalogera C, Kolios G, Seferiadis K, Tsianos E. Inherited bisalbuminemia with benign monoclonal gammopathy detected by capillary but not agarose gel electrophoresis. *Clin Chem*. 2002;48:2076-7.
- Arvan DA, Blumberg BS, Melartin L. Transient "bisalbuminemia" induced by drugs. *Clin Chim Acta*. 1968;22:211-8.
- Garcez C, Carvalho S. Bisalbuminemia: uma variante rara da albumina. *Acta Med Port*. 2017;30:330-3.
- Ouzzif Z, Derouiche M. Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. *Ann Biol Clin*. 2002;60:707-10.
- Faviou E, Nounpoulos C, Dionysiou-Asteriou A. Bisalbuminemia from as clinical chemist view point: a case report and review of the recent literature. *Minerva Med*. 2006;97:287-93.
- Chhabra S, Bansal F, Saikia B, Walker Minz R. Bisalbuminemia: a rarely encountered protein anomaly. *J Lab Physicians*. 2013;5:145-46. doi: 10.4103/0974-2727.119869.
- Angouridaki C, Papagergiou V, Tsavdaridou V, Giannousis M, Alexiou-Daniel S. detection of hereditary bisalbuminemia in a Greek family by capillary zone electrophoresis. *Hippokratia*. 2008;12:119-21.
- Simundic A, Miler M, Nikolac N, Topic E, Carzavec D, Milanovic B, et al. Bisalbuminemia in male croatian patient's with sarcoidosis. *Biochem Med*. 2009;19:95-100.
- Lugat A, Caillon H, Chaillous L, Cariou B, Drui D. Severely uncontrolled diabetes: a new aetiology of acquired bisalbuminaemia. *Diabetes Metab*. 2020;46:341-2. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.004.



Caso Clínico

Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Case Report



Eduarda Ferreira Zardin ^{a,*}, Gabrielly Cruz Araújo ^a, Katia Pires Souto ^a, Julia Cunha Souza ^a,
Lais Cristina Alvaristo ^a

^a Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-09-14

Accepted/Aceite: 2024-08-12

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Androgen-Insensitivity Syndrome.

Palavras-chave:

Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios.

A B S T R A C T

Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) is a condition characterized by insensitivity of the androgen receptor, despite normal hormone levels. This results in the development of a female phenotype, despite having a 46XY karyotype. We present the case of a 42-year-old female patient diagnosed with CAIS after consulting an endocrinologist. During the consultation, the patient exhibited a complete absence of pubic and axillary hair and complained of having a very high-pitched voice. A karyotype confirmed the 46XY. The patient underwent mastectomy initially and later underwent orchiectomy. After the CAIS diagnosis, the patient developed poorly controlled type 2 diabetes mellitus and weight gain, leading to a gastric bypass procedure. In patients with CAIS, early diagnosis plays a crucial role in managing this rare condition effectively and alleviating the significant psychological distress experienced by these patients.

Síndrome da Insensibilidade Completa ao Androgénio: Relato de Caso

R E S U M O

A síndrome da insensibilidade completa ao androgénio (CAIS), é uma condição caracterizada pela insensibilidade do recetor androgénico, apesar dos níveis hormonais normais. Isso resulta no desenvolvimento de um fenótipo feminino, apesar de possuir um cariótipo 46XY. Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 42 anos, com diagnóstico de CAIS após consulta com endocrinologista. Ao exame objetivo a paciente apresentava ausência completa de pelos púbicos ou axilares e queixava-se da voz ser muito aguda. Um cariótipo confirmou o genótipo 46XY. Paciente foi submetido inicialmente a mastectomia e posteriormente à orquiectomia. Após o diagnóstico, paciente evoluiu com diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlado e ganho de peso, levando à realização de *bypass* gástrico. Em pacientes com CAIS, o diagnóstico precoce desempenha um papel crucial no tratamento eficaz desta condição rara e no alívio do sofrimento psicológico significativo vivenciado por esses pacientes.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: dudafzardin@outlook.com (Eduarda Ferreira Zardin)

Av. Unisinos, 950 - Cristo Rei, São Leopoldo - RS, 93022-750

Introduction

Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS), also known as Morris syndrome, was first described in 1953. It is a recessive disorder linked to the maternal X chromosome - locus Xq11-12 - that leads to a mutation in the androgen receptor (*AR*), resulting in an individual with a female phenotype but a 46XY karyotype and the presence of male gonads. This syndrome has a prevalence of approximately 1 in 40 000-60 000 births.¹

In CAIS, tissue resistance to androgens is complete, even with normal or minimally elevated testosterone production.^{2,3} The testicles are present but may be located in the inguinal canal, abdomen, or even the scrotal lip, with an increased risk of malignancy.⁴ The estrogen receptor is normal, allowing for normal development of breast tissue and feminine adiposity, despite the absence of a uterus or ovaries, resulting in primary amenorrhea, and the presence of a hypoplastic vagina - short and blind-ending.³

The development of the Wolffian duct, which gives rise to the vas deferens and seminal vesicles, is interrupted. Consequently, individuals with CAIS have scant pubic and axillary hair and exhibit higher levels of luteinizing hormone (LH) and estradiol than the normal male level.³ The simultaneous activity of anti-Müllerian hormone (AMH) impedes the development of the Müllerian duct and its derived organs, including the fallopian tubes, uterus, cervix, and part of the vagina, resulting in a recurrence of a hypoplastic vagina.¹ Another noteworthy finding in CAIS patients is an increase in body fat and elevated cholesterol levels.¹

The investigation of pelvic organ pathologies is conducted through transvaginal ultrasound, magnetic resonance imaging, and computed tomography. Laboratory results indicate elevated levels of LH and testosterone. These results, combined with the female phenotype and male karyotype, strengthen the diagnosis of complete androgen insensitivity syndrome (CAIS).¹

The aim of this report is to describe an original case of a patient with CAIS, diagnosed in adulthood, which has been sparsely documented in the literature and is relevant in the field of endocrinology.

Case Report

A 42-years-old patient, female, professional judoka, presented to the clinic with obesity and a desire for mastectomy. Was born with a female phenotype but currently identifies as a feminine homosexual.

During the consultation, she was accompanied by her wife and reported that she had never menstruated. She mentioned using estrogen in the past but had never sought treatment or a diagnosis for the cause of her primary amenorrhea due to not being concerned about fertility. In her medical history, she noted the absence of pubic and axillary hair, and breast growth occurred after the age of 18. She also had type 2 diabetes mellitus (DM2) and class III obesity.

Upon physical examination, her body mass index (BMI) was 47.08 kg/m², waist circumference was 141.0 cm, her thyroid was impalpable, and the external female genitalia were at Tanner stage P1. Her breasts were at Tanner stage M5. She denied any similar cases in her family.

The patient underwent a karyotype examination, which revealed a male genotype of 46XY, confirming the diagnosis of CAIS. General information about the syndrome, endocrinological follow-up, and a therapeutic plan for the removal of gonads were provided. Despite the diagnosis, the patient expressed the desire

to be recognized as male and had already started the process of changing their social name. Throughout the clinical follow-up, the treatment for type 2 diabetes mellitus was optimized, and the patient achieved good control.

In the following year, the patient was referred for mastectomy and orchiectomy. The gonadal tissue was sent for histopathological examination, which confirmed the presence of testicular tissue, consistent with CAIS. Additionally, the patient began treatment with an otolaryngologist and speech therapist to address the voice alteration. Hormonal therapy was not used in the treatment. Despite the diagnosis and medical interventions, the patient and their partner adopted three children and continued their career as a judo teacher.

Additionally, approximately 2 years after the mastectomy and orchiectomy, the patient underwent gastric bypass bariatric surgery when they weighed 111 kg (BMI 40.77). Following the surgery, they lost approximately 70 kg. The patient continued with endocrinological and psychological follow-up care.

Discussion

The difficulty in establishing an early diagnosis of CAIS, as reflected in the presented case, hinders the patient from receiving the optimal therapeutic plan. In the case of orchiectomy, the treatment is conducted due to the increased risk of neoplasia; however, it is suggested to be performed after puberty since the risk of malignancy in childhood is low.^{5,6}

Moreover, hormonal therapy is essential for patients who undergo bilateral gonad removal. Hormone replacement therapy not only maintains secondary sexual characteristics, well-being, and sexual function but also promotes bone health and cardiovascular protection.⁷ The classic treatment plan consists of estrogen, with the dosage varying according to the individual patient. Another studied treatment approach is testosterone therapy, which improves the sexual health of CAIS patients, as some may experience drawbacks with estrogen use. Additionally, since CAIS patients do not have a uterus, the use of progesterone is unnecessary.⁷

Due to hormone insensitivity, patients with CAIS develop external female genitalia, despite having a male genotype, and also have well-developed breasts (Tanner stage V), resulting in a complete female phenotype. In the reported case, the patient received their diagnosis in adulthood, which may limit the approach to treatment. This highlights the importance of such presentations and the dissemination of knowledge about the syndrome, aiming for early diagnosis and, consequently, providing the best therapeutic options.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

EFZ and GCA: Conceptualization, data collection, writing original draft.

KPS: Supervision.

JCS and LCA: Translate, review and final approval.

All authors approved the final version to be published.

EFZ e GCA: Concetualização, recolha de dados, redação do projeto original.

KPS: Supervisão.

JCS e LCA: Tradução, revisão e aprovação final.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Davies K. The XY Female: exploring care for adolescent girls with complete androgen insensitivity syndrome. *Compr Child Adolesc Nurs.* 2020;43:378–88. doi: 10.1080/24694193.2019.1691677
2. Manzato E, Gualandi M, Roncarati E. Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and eating disorders: a case report. *Eat Weight Disord.* 2021;26:2421–6. doi: 10.1007/s40519-020-01069-1
3. Kuczynska M, Nowakowski L, Zbroja M, Cyranka W, Szmygin M, Pyra K. Third gender - the clinical image of Morris syndrome. *Endokrynol Pol.* 2020;71:581-2. doi: 10.5603/EP.a2020.0067.
4. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: Five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3241–50. doi: 10.1210/jc.2002-021658.
5. Barbagallo F, Cannarella R, Bertelli M, Crafa A, Vignera S la, Condorelli RA, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: From the relevance of an accurate genetic diagnosis to the challenge of clinical management. A case report. *Medicina.* 2021;57:1142. doi: 10.3390/medicina57111142
6. FCoelho ML, Soares E, Freixo M, Brandão P, Marinho C, Rocha J, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of prenatal diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43:710–2. doi: 10.1055/s-0041-1735986
7. GKO JK, King TF, Williams L, Creighton SM, Conway GS. Hormone replacement treatment choices in complete androgen insensitivity syndrome: An audit of an adult clinic. *Endocr Connect.* 2017;6:375-9. doi: 10.1530/EC-17-0083.



Imagens em Endocrinologia

Um Caso de Ocronose/ Alcaptonúria



id Ana Simas ^{a,*}, Nuno Amorim ^a, Ricardo Veloso ^a, Fátima Pinto ^a

^a Serviço de Medicina Interna, Hospital da Horta, Ilha do Faial, Açores, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-02-16

Accepted/Aceite: 2023-09-08

Ahead of Print: 2024-01-05

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Alcaptonúria / diagnóstico.

A Case of Ochronosis/ Alkaptonuria

Keywords:

Alkaptonuria / diagnosis.

Apresenta-se aqui o caso de uma mulher, 72 anos de idade, com pluripatologia, a destacar coxartrose bilateral e gonartrose esquerda, que recorreu ao serviço de urgência por prostração, náuseas e vômitos alimentares.

Ao exame objetivo destacava-se a prostração, cianose labial, coloração dérmica escura com manchas no dorso das mãos (Fig. 1) e orelhas, sopro sistólico grau IV/VI, fevres pulmonares, edema dos membros inferiores e urina escura.



Figura 1. Área de escurecimento dérmico na mão

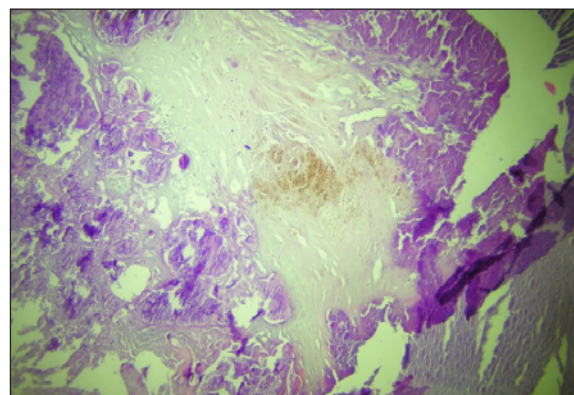


Figura 2. Imagem histológica de tecido da válvula aórtica com extensas áreas de calcificação distrófica e focos de pigmento castanho (coloração hematoxilina-eosina, ampliação 100X).

O ecocardiograma revelou disfunção sistólica e estenose aórtica severa, sem diagnóstico prévio.

A doente faleceu, dois dias após admissão, na sequência de insuficiência cardíaca descompensada.

Duas irmãs da doente referiram também apresentarem zonas de escurecimento dérmico nas orelhas, negando exposição a substâncias passíveis de causar estas alterações. Por suspeita de patologia familiar, realizou-se autópsia. O exame histológico revelou depósitos de pigmento ocre nas áreas escurecidas e em áreas sem alterações macroscópicas, compatíveis com alcaptonúria (Figs. 2 e 3). Após discussão do diagnóstico com os familiares, estes recusaram realizar exames complementares.

A alcaptonúria é uma doença autossômica recessiva rara, com prevalência de 1 em cada 250 000 a 1 000 000 habitantes, na maioria das populações.^{1,2}

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: anaclsimas@gmail.com (Ana Catarina Lourenço de Simas Ferreira)

Hospital da Horta, Estrada Príncipe Alberto Do Mónaco,
9900-038 Angústias, Horta, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ie230016>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Figura 3. Costelas com tonalidade cinza escura sobretudo na superfície de corte.

Esta patologia relaciona-se com a alteração do metabolismo da fenilalanina e tirosina, causada pela mutação do gene HGD, o que conduz ao acúmulo do ácido homogentísico (HGA) nos tecidos e sua eliminação urinária, podendo este composto promover a oxidação, alterações metabólicas locais e lesão mecânica com degeneração dos tecidos afetados.^{1,2}

O pigmento deposita-se nos tecidos conectivos dos olhos, orelhas, pele, tendões, válvulas cardíacas, cartilagens e ossos pela sua alta afinidade com as fibrilas de colagénio.^{1,3}

As manifestações clínicas surgem maioritariamente na quinta década de vida, sendo geralmente assintomática na infância.⁴ As três principais características desta entidade são: acidúria homogénica (escurecimento da urina em contacto com o ar ou com exposição a agente alcalino); ocronose (pigmentação preto-azulada do tecido conjuntivo); artrite.²

A maioria é incorretamente diagnosticada pela raridade, sendo as manifestações muitas vezes ignoradas até alterações significativas ocorrerem como no caso descrito, no qual um diagnóstico precoce permitiria avaliar a possibilidade de intervenções, como substituição da válvula aórtica acometida pela alcaptonúria.²

A expectativa de vida é semelhante à restante população, mas a qualidade desta é muito afetada.^{1,2}

A administração do ácido ascórbico não demonstrou eficácia e a restrição dietética de tirosina e fenilalanina, embora reduza a excreção de HGA, tem efeito limitado, não existindo terapêuticas curativas aprovadas e sendo o tratamento sintomático.⁵ No entanto, alguns estudos têm demonstrado eficácia da nitisinona na diminuição dos níveis de HGA, melhoria clínica das alterações articulares e reduções significativas na pigmentação ocrônica nos olhos e orelhas.^{6,7}

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AS e FP: Recolha de dados

AS, NA e RV: Pesquisa de literatura e escrita do texto

FP: Revisão crítica do conteúdo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

AS and FP: Data collection

AS, NA and RV: Literature search and writing the text

FP: Critical revision of the content

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Cotias RB, Daltro GC, Rodrigues LEA. Alcaptonúria (ocronose). J Bras Patol e Med Lab [Internet]. 2006;42:437–40.
2. Kozanhan B. Anesthetic management of two patients with alcaptonuric ochronosis for total knee arthroplasty. Braz J Anesthesiol. 2018;68:307–10. doi: 10.1016/j.bjan.2017.04.018
3. Vinicius M, Garcia M, Moraes CC, Kulka RD, Guimarães JDS, Cotias RB. Ocronose e lesão do tendão calcâneo – Relato de caso. Rev ABTPé. 2015;9:46-9.
4. de Cima S, Rodriguez-Esteban Á, Mencia P, Junceda S, Albaiceta GM. Un caso raro de valvulopatía causada por alcaptonuria. Cir Cardio. 2018;25: 38-40. Doi: 10.1016/j.circv.2017.07.001
5. Wolff JA, Barshop B, Nyhan WL, Leslie J, Seegmiller JE, Gruber H, et al. Effects of ascorbic acid in alcaptonuria: Alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy. *Pediatr Res*. 1989;26:140–4.
6. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux J-B, Braconi D, Briggs M, Bröjersén A, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alcaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8: 762-72. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30228-X.
7. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Khedr M, Davison AS, Wilson PJ, et al. Reversal of ochronotic pigmentation in alcaptonuria following nitisinone therapy: Analysis of data from the United Kingdom National Alcaptonuria Centre. *JIMD Rep*. 2020;55:75–87. doi: 10.1002/jmd2.12137.



Imagens em Endocrinologia

Paraganglioma Secretor com Apresentação Atípica



 Filipa Cardoso ^{a,*}, Sara Barbosa ^a, André Rebelo Matos ^a, Rita Valente ^a

^a Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-09-03

Accepted/Aceite: 2023-10-07

Ahead of Print: 2024-01-05

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Paraganglioma;
Rubor.

Secreting Paraganglioma with Atypical Presentation

Keywords:

Flushing;
Paraganglioma.

Apresentamos o caso de uma mulher, 47 anos, sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, nem medicação habitual, pós-menopáusia há 4 anos, com episódios nos últimos dois meses de calor e rubor facial (*flushing*), após o exercício físico. Exame objectivo: síndrome de Horner; sem outras alterações. Estudo complementar relevante: normetanefrina em urina de 24 horas aumentada (1077,5 µg/mL; referência:162-527 µg/mL); tomografia computadorizada (TC) cervical identificando lesão expansiva em topografia correspondente a tumor de Pancoast; ressonância magnética (RM) sugestiva de paraganglioma (**Fig.1**); cintigrafia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123 (123I-MIBG), tumor com captação do radiofármaco e sem lesões à distância. Submetida a excisão cirúrgica, a histologia confirmou a suspeita diagnóstica. Clinicamente, constatou-se regressão de *flushing* e

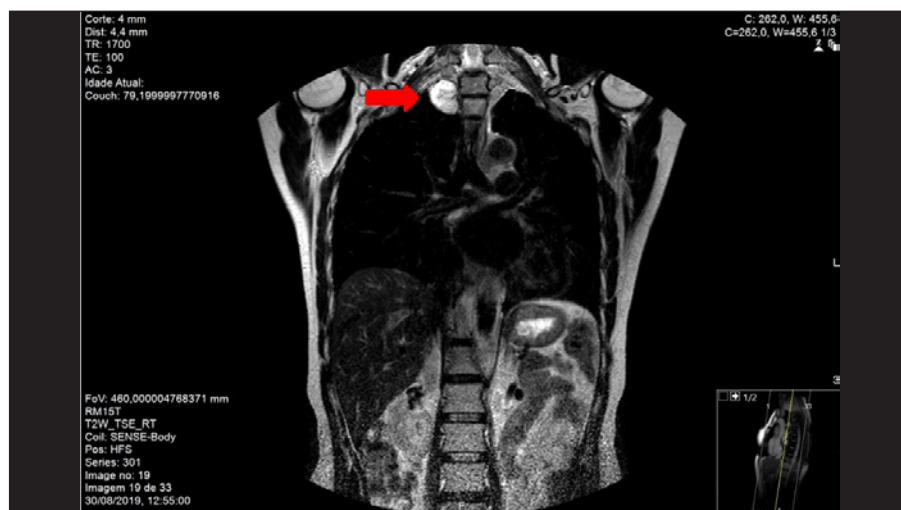


Figura 1. Ressonância magnética (T2; coronal): lesão expansiva capsulada, de morfologia arredonda, com 3,6 cm de diâmetro, em localização mediastínica posterior direita, com comportamento de sinal sugestivo de paraganglioma.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: filipa_cardoso_90@hotmail.com (Filipa Cardoso)

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Rua José António Serrano, 1150-199 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ie230041>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

síndrome de Horner. Por a doente ter abandonado a consulta não foram realizados testes genéticos.

Paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros que se originam nos paragânglios do sistema nervoso autónomo, com potencial de metastização heterogéneo, e que podem ou não secretar catecolaminas.¹⁻³ Cerca de 30%-35% dos casos são hereditários, com alterações predisponentes descritas em pelo menos 19 genes.¹⁻⁴ As suas manifestações clínicas são diversas, por vezes incipientes, e resultam de efeitos catecolaminérgicos (paroxismos de hipertensão arterial, palpitações, cefaleias, sudorese, palidez) ou compressivos (onde se incluem lesões da via óculo-simpática, como a síndrome de Horner).^{2,4} O *flushing* é uma apresentação rara, cujo mecanismo permanece incerto.⁵ Os testes genéticos são aconselhados em todos os casos. A identificação de uma mutação permite ajustar o tratamento e seguimento do doente e rastrear os familiares portadores da mesma alteração genética.¹⁻⁴ Quando secretores, o diagnóstico envolve doseamento de metanefrinas fracionadas plasmáticas e/ou em urina de 24 horas, TC ou RM.^{1,2} Os exames de imagem funcional (como cintigrafia com 123I-MIBG) são particularmente úteis no estudo de metástases.^{1,2} Geralmente, a cirurgia é o tratamento preferencial, devendo ser precedida de medicação alfa e beta-bloqueante, devido ao risco de instabilidade hemodinâmica potencialmente fatal² (que, felizmente, não ocorreu no caso reportado). Em doentes não candidatos a cirurgia, outras terapêuticas - sem potencial de cura definitiva - poderão ser consideradas (radioterapia, terapia radiometabólica, quimioterapia).¹

O seguimento clínico-laboratorial e/ou imagiológico deve manter-se a longo-prazo (pelo menos, durante 10 anos) devido à possibilidade de recorrência tardia.¹

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

FC, SB: Pesquisa literatura, tratamento da imagem, escrita do texto, revisão e aprovação final.

ARB, RV: Revisão crítica e aprovação final.

FC, SB: Literature research, image processing, text writing, proofreading and final approval.

ARB, RV: Critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-G10. doi: 10.1530/EJE-16-0033.
2. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381:552-65. doi: 10.1056/NEJMra1806651.
3. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33:6-26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
4. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 years of paraganglioma: clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:T91-103. doi: 10.1530/ERC-15-0268.
5. Huguot I, Grossman A. Management of endocrine disease: Flushing: Current Concepts. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:R219-29. doi: 10.1530/EJE-17-0295.



Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adota a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

Registo de Ensaios Clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [/doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: scientific.landscape@gmail.com

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- a) Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- b) Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- c) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- d) Imagens em Endocrinologia;
- e) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- f) Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- g) Perspectivas

h) *Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

I. Título

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

III. Subsídio

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão.

VII. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse**.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

Texto**Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Article structure**Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10

Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusion of the study may be presented in a short Conclusion section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de

20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Endocrinologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

Perspectiva

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Janeiro 2022**

