

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



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

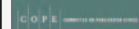


SPEDM

© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2019)

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



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

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

Registo | Register

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

Periodicidade | Periodicity

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/>

Assinatura anual | Annual Subscription

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 Emerging Sources Citation Index

Informações sobre reprints | recompilações:

geral@spedm.pt

Editor / 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

Director / Director:

Davide Carvalho, 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 / Associated 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

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:

Pedro Marques da Silva, Núcleo de Investigação Arterial, Medicina IV, Hospital de Santa Marta Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE

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 Fosfocálcico:

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

Volume 14 • Número 2 • Julho / Dezembro 2019

SUMÁRIO

Editorial

- Os Grupos de Estudo da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Paula Freitas123

Artigos Originais

- Novos Critérios de Diagnóstico e Rastreio de Diabetes Gestacional: Que Impacto?
Pedro Gouveia, Filipa Reis, Eduarda Resende, Maritza Sá, Margarida Ferreira, Silvestre Abreu124
- Nitróxidos Melhoram os Parâmetros Bioquímicos e Previnem Lesões em Órgãos de Ratos
com Diabetes Mellitus Tipo 1
Anelise R Brito, Gabriela F Ravazi, Ana PP de Oliveira, Cláudio Daniel Cerdeira, Bruno CC Salles,
Eduardo P Camara, Jyeon Muchon, Gabriel OI Moraes, Fernanda BA Paula, Máisa RPL Brigagão,
Gérsika B Santos128
- Cetoacidose Diabética: Características de Admissão em Medicina Intensiva
Helena Santos Gonçalves, João Paulo Carvalho, Ana Filipa Rebelo, Nelson Barros, Anabela Santos,
Francisco Esteves137
- Terapêutica Ablativa com Iodo Radioativo em Idade Pediátrica: A Experiência de um Hospital Central e
Revisão da Literatura
Nuno Vicente, Luís Cardoso, Joana Serra Caetano, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Gracinda Costa,
Luísa Barros, Francisco Carrilho, Alice Mirante143
- VITA D: Prevalência de Hipovitaminose D no Grande Porto
Bruno Morrão, Catarina Vidinha, Joana Seabra, Margarida Pereira, Mariana Moura Relvas,
Ricardo Ferreira, Sara Quelha142
- Adenomas Hipofisários Não-Funcionantes Incidentais: Caracterização, Evolução e Seguimento num
Centro de Referência Português
Lídia Nunes Dias, Ricardo Capitão, Catarina Roque, João Sequeira Duarte,
Conceição Canas Marques153

Guidelines / Consensos

- Relatório da Ecografia da Tireoide: Recomendações do Grupo de Estudo da Tireoide da
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Luís Raposo, Maria João Oliveira, Ana Paula Marques, João Capela, Fernando Rodrigues,
Teresa Martins, Cristina Ribeiro, Sandra Paiva, Miguel Melo, Catarina Saraiva, Isabel Manita,
Gustavo Rocha, Teresa Azevedo, Cláudia Freitas e Grupo de Estudo da Tireoide.....159

Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tireoide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotireoidismo Primário no Adulto
 Cláudia Freitas, Fernando Rodrigues, Gustavo Rocha, Helder Simões, Miguel Melo, Teresa Azevedo167

Artigos Revisão

Implicações no Crescimento e Desenvolvimento Pubertário da Neurofibromatose Tipo 1
 Cátia Priscila Oliveira, Rita Santos-Silva, Manuel Fontoura180

Influência da Restrição Calórica no Envelhecimento
 Filipe Mateus, Anabela Mota Pinto187

Casos Clínicos

Neurosarcoidose: Uma Causa Rara de Disfunção Hipotálamo-Hipofisária
 Ana Gonçalves Ferreira, Filipa Bastos, Tiago Nunes da Silva, Maria Carlos Cordeiro, Jorge Portugal194

Cardiomiopatia Tireotóxica em Idade Pediátrica
 Arruda Augusta Aragão, Marina Rita Soares, João Anselmo, Fernanda Gomes, Rui César198

Puberdade Precoce Periférica: Tumor de Células de Leydig
 Ana Paula Rocha, Muriel Ferreira, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Mirante202

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais206

Neste último número de 2019 a **Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo** reconhece a importante contribuição de um grupo invisível cujo trabalho não é compensado nem divulgado mas que é fundamental para a qualidade científica e ética da revista, os revisores. Nomeando os revisores é a forma que temos de reconhecer que foram essenciais para a missão da revista, sem a sua generosidade a revista não podia realizar o seu trabalho:

| | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ana Paula Santos | Gustavo Rocha | Pedro Rodrigues |
| Andre Carvalho | Inês Sapinho | Pedro Souteiro |
| António Madureira | Isabel Paiva | Raquel Soares |
| Bernardo Pereira | Isabel Torres | Ricardo Fontes Carvalho |
| Catarina Saraiva | João Sequeira Duarte | Rosa Maria Principe |
| Celestino Neves | João Sérgio Neves | Rosário Monteiro |
| César Esteves | Jorge Dores | Sara Andrade |
| Cintia Castro-Correia | José Castedo | Selma Souto |
| Cláudia Amaral | Leonor Gomes | Silvia Guerra |
| Claudia Freitas | Luis Cardoso | Sofia Gouveia |
| Cristina Costa Santos | Luis Raposo | Susana Garrido |
| Fernando Rodrigues | Luisa Barros | Valeriano Leite |
| Filipe Cunha | Manuel Teixeira Veríssimo | |
| Filipe Mota | Paula Bogalho | |

Volume 14 • Number 2 • July / December 2019

CONTENTS

Editorial

- The Study Groups of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Paula Freitas123

Original Articles

- The New Screening and Diagnostic Criteria of Gestational Diabetes: What Impact?
Pedro Gouveia, Filipa Reis, Eduarda Resende, Maritza Sá, Margarida Ferreira, Silvestre Abreu124
- Nitroxides Improve Biochemical Profiling and Prevent Injuries in the Organs of Type 1 Diabetic Rats
Anelise R Brito, Gabriela F Ravazi, Ana PP de Oliveira, Cláudio Daniel Cerdeira, Bruno CC Salles,
Eduardo P Camara, Jyeon Muchon, Gabriel OI Moraes, Fernanda BA Paula, Máisa RPL Brigagão,
Gérsika B Santos128
- Diabetic Ketoacidosis: Characteristics of Admission in Intensive Care
Helena Santos Gonçalves, João Paulo Carvalho, Ana Filipa Rebelo, Nelson Barros, Anabela Santos,
Francisco Esteves137
- Radioactive Iodine for the Treatment of Graves Disease in Paediatric Age: The Experience of a Tertiary
Centre and Literature Review
Nuno Vicente, Luís Cardoso, Joana Serra Caetano, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Gracinda Costa,
Luísa Barros, Francisco Carrilho, Alice Mirante143
- VITA D: The Prevalence of Hypovitaminosis D in Oporto Metropolitan
Bruno Morrão, Catarina Vidinha, Joana Seabra, Margarida Pereira, Mariana Moura Relvas,
Ricardo Ferreira, Sara Quelha142
- Incidental Non-Functioning Adenoma: Characterization, Evolution and Follow-up in a
Portuguese Reference Center
Lídia Nunes Dias, Ricardo Capitão, Catarina Roque, João Sequeira Duarte,
Conceição Canas Marques153

Guidelines / Consensus

- Thyroid Ultrasound Report: A Position Statement of the Thyroid Study Group of the
Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Luís Raposo, Maria João Oliveira, Ana Paula Marques, João Capela, Fernando Rodrigues,
Teresa Martins, Cristina Ribeiro, Sandra Paiva, Miguel Melo, Catarina Saraiva, Isabel Manita,
Gustavo Rocha, Teresa Azevedo, Cláudia Freitas e Grupo de Estudo da Tiroide.....159

Diagnosis, Treatment and Follow-up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET)

Cláudia Freitas, Fernando Rodrigues, Gustavo Rocha, Helder Simões, Miguel Melo,
Teresa Azevedo167

Review Articles

Growth and Pubertal Development of Neurofibromatosis Type 1 Patients
Cátia Priscila Oliveira, Rita Santos-Silva, Manuel Fontoura180

Influence of Caloric Restriction on Ageing
Filipe Mateus, Anabela Mota Pinto187

Case Reports

Neurosarcoidosis: A Rare Cause of Hypothalamic-Pituitary Dysfunction
Ana Gonçalves Ferreira, Filipa Bastos, Tiago Nunes da Silva, Maria Carlos Cordeiro,
Jorge Portugal194

Pediatric Thyrotoxic Cardiomyopathy
Arruda Augusta Aragão, Marina Rita Soares, João Anselmo, Fernanda Gomes, Rui César198

Pediatric Thyrotoxic Cardiomyopathy
Ana Paula Rocha, Muriel Ferreira, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Mirante202

Instructions for Author e Editorial Policies206

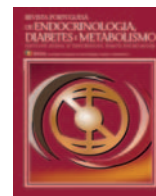
In this latest issue of 2019, **Journal of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism** recognizes the important contribution of an invisible group whose work is neither compensated nor disclosed but which is fundamental to the scientific and ethical quality of the journal. Naming the reviewers is the way we have to recognize that they were essential to the journal’s mission, without their generosity the magazine could not do its work:

- | | | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ana Paula Santos | Gustavo Rocha | Pedro Rodrigues |
| Andre Carvalho | Inês Sapinho | Pedro Souteiro |
| António Madureira | Isabel Paiva | Raquel Soares |
| Bernardo Pereira | Isabel Torres | Ricardo Fontes Carvalho |
| Catarina Saraiva | João Sequeira Duarte | Rosa Maria Principe |
| Celestino Neves | João Sérgio Neves | Rosário Monteiro |
| César Esteves | Jorge Dores | Sara Andrade |
| Cintia Castro-Correia | José Castedo | Selma Souto |
| Cláudia Amaral | Leonor Gomes | Silvia Guerra |
| Claudia Freitas | Luis Cardoso | Sofia Gouveia |
| Cristina Costa Santos | Luis Raposo | Susana Garrido |
| Fernando Rodrigues | Luisa Barros | Valeriano Leite |
| Filipe Cunha | Manuel Teixeira Veríssimo | |
| Filipe Mota | Paula Bogalho | |



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

Os Grupos de Estudo da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



The Study Groups of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

Paula Freitas^a

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

A Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) tem atualmente 14 Grupos de Estudo: (1) Diabetes *Mellitus*, (2) Endocrinologia, Diabetes e Gravidez, (3) Hipófise, (4) Tireoide, (5) Nutrição, (6) Tumores da Suprarrenal, (7) Fórum Interno, (8) Cirurgia Endócrina, (9) Laboratório, (10) Tumores Neuro-endócrinos, (11) Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas, (12) Dislipidemia, (13) Disfunções Endócrinas no Cancro e (14) Grupo de Lipodistrofias. Alguns dos grupos de estudo são mais recentes, outros são mais antigos mas, todos estes grupos científicos têm como objetivo comum aprofundar e difundir o conhecimento sobre o seu objeto de estudo. Muitos têm também um caráter multidisciplinar, reunindo diferentes especialistas de diversos hospitais e ainda internos de formação específica de diferentes especialidades.

Neste número da revista da SPEDM, o Grupo de Estudos da Tireoide (GET) publica 2 documentos de Consenso. O primeiro documento de Consenso da SPEDM/GET é sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotireoidismo Primário no Adulto. Trata-se de um documento muito útil para a nossa orientação clínica, até devido a algumas questões menos consensuais como, por exemplo, as consequências do hipotireoidismo subclínico, os eventuais benefícios do seu tratamento e acerca do alvo ideal de TSH para alguns grupos populacionais, nomeadamente nos idosos.

O segundo documento do Consenso foi denominado “Relatório da Ecografia da Tireoide: Consenso do Grupo de Estudo da Tireoide

da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo” também da autoria do GET. Este documento surge numa altura em que se discutem competências e rigor na realização de meios complementares de diagnóstico, nomeadamente ecografias. O GET, com o objetivo de contribuir para uma melhor qualidade dos relatórios de ecografia da tireoide, estabeleceu recomendações sobre a elaboração de um relatório estruturado da ecografia tiroideia, tendo por base a classificação EU-TIRADS da European Thyroid Association, apresentando princípios e termos a utilizar na sua descrição. Em suma, o GET apresenta um modelo estruturado do relatório de ecografia tiroideia, o que nos parece de primordial importância dado a ecografia tiroideia ser o exame de imagem de primeira linha na investigação da patologia estrutural da tireoide. Enfatizam, ainda, a necessidade de classificar corretamente o risco de malignidade dos nódulos, já que a utilização de sistemas de classificação do risco de malignidade em função das características ecográficas conferem à ecografia tiroideia um papel determinante na seleção dos nódulos com indicação para citologia aspirativa com agulha fina da tireoide.

Queremos agradecer estes trabalhos ao GET e estimular todos os outros Grupos de Estudo a publicarem os seus trabalhos na nossa revista.

Paula Freitas
Editora-chefe

^a Autor Correspondente/Corresponding Author:

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

<https://doi.org/10.26497/ed200005>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Novos Critérios de Diagnóstico e Rastreio de Diabetes Gestacional: Que Impacto?



Pedro Gouveia ^{a,*}, Filipa Reis ^b, Eduarda Resende ^a, Maritza Sá ^a, Margarida Ferreira ^a,
Silvestre Abreu ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

^b Serviço de Ginecologia e Obstetria, Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-08-02

Accepted/Aceite: 2019-07-30

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Gestacional/diagnóstico
Rastreio

Keywords:

Diabetes, Gestational/diagnosis
Mass Screening

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: pedrogouvea@hotmail.com (Pedro Gouveia)

Rua Alto Amparo, n.º 10,
9000-251 Funchal, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180073>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: Em 2010, a Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez propôs novos critérios de diagnóstico para a diabetes gestacional. Em Portugal, estes critérios foram adotados em 2011. Até então, o rastreio utilizado baseava-se nos critérios de Carpenter e Coustan. Propusemo-nos a avaliar o impacto da adoção dos novos critérios de diagnóstico da diabetes gestacional.

Métodos: Avaliamos as grávidas seguidas na consulta de Endocrinologia por diabetes gestacional em dois períodos temporais. Entre 2008 e 2010, correspondente ao rastreio Carpenter e Coustan, e entre 2013 e 2015, referente ao rastreio atual. Em ambos os períodos avaliou-se a prevalência da diabetes gestacional, características maternas, desfechos obstétricos e tratamento com insulina.

Resultados: No nosso centro, entre 2008 e 2010, 5,8% (n= 421) das grávidas foram classificadas como diabetes gestacional pelos critérios Carpenter e Coustan, destas, 198 foram incluídas na análise deste estudo. Entre 2013 e 2015, 8,7% (n= 457) foram classificadas como diabetes gestacional, destas, 294 foram incluídas neste estudo. As grávidas classificadas como diabetes gestacional pelos critérios atuais, tinham um menor índice de massa corporal prévio à gravidez (26,7 kg/m² vs 27,6 kg/m²; p= 0,041), mais casos de evolução ponderal inferior ao recomendado (49,7% vs 29,8%; p< 0,001) e maior necessidade de tratamento com insulina (44,2% vs 28,8%; p< 0,001). Neste mesmo grupo, os recém-nascidos tiveram um menor peso médio à nascença (3137 g ± 465 vs 3274 ± 475 g; p= 0,002) e menos recém-nascidos foram classificados como grandes para a idade gestacional (4,08% vs 13,5%; p< 0,001). Não se registaram diferenças na idade gestacional (p= 0,883), tipo de parto (p= 0,506), parto pré-termo (p= 0,340), macrosomia (p= 0,103) e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (p= 0,212).

Conclusão: A aplicação do novo rastreio refletiu-se num aumento da prevalência de diabetes gestacional, em maior necessidade de tratamento com insulina e melhoria de alguns desfechos obstétricos. Os resultados deste estudo são assim favoráveis à continuidade da utilização dos critérios de diagnóstico propostos pela Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez.

The New Screening and Diagnostic Criteria of Gestational Diabetes: What Impact?

A B S T R A C T

Introduction: In 2010, the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups consensus panel proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. In light of this consensus, by 2011 Portugal updated its recommendations for diagnosis of gestational diabetes, abandoning the Carpenter and Coustan diagnostic criteria. The aim of this study was centered on assessing the impact of implementing this new diagnostic criteria.

Methods: In this study, an evaluation of the pregnant women followed in our endocrinology department with the diagnosis of gestational diabetes was proceeded. During two stages, 2008-2010 and 2013-2015, analysis of the prevalence of gestational diabetes, maternal characteristics, obstetric outcomes and insulin treatment was taken into account.

Results: Between 2008 and 2010, 5.8% (n= 421) of the pregnant women followed by our hospital, were diagnosed with gestational diabetes by the Carpenter and Coustan criteria, of which 198 were included in this study. Between 2013 and 2015, 8.7% (n= 457) were diagnosed with gestational diabetes by the new criteria, of which 294 are included in this study. The pregnant women, diagnosed with the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria, had a lower body mass index (26.7 kg/m² vs 27.6 kg/m²; $p= 0.041$), more cases of increased weight gain inferior to the recommendations (49.7% vs 29.8%; $p< 0.001$) and higher needs for insulin treatment (44.2% vs 28.8%; $p< 0.001$). In this same group, the newborn had a lower birth weight (3137 g \pm 465 vs 3274 \pm 475 g; $p= 0.002$) and fewer newborns were classified as large for gestational age (4.08% vs 13.5%; $p< 0.001$). No significant differences were registered in the gestational age ($p= 0.883$), premature delivery ($p= 0.340$), mode of delivery ($p= 0.506$), macrosomia ($p= 0.103$) or newborns small for gestational age ($p= 0.212$).

Conclusion: The implementation of this new diagnostic criteria led to an increase in the prevalence of gestational diabetes, but there was a higher need for insulin treatment, and improvement of some obstetric outcomes. This study seems to be in favor of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups diagnostic criteria.

Introdução

Historicamente, a diabetes gestacional (DG) define-se como qualquer grau de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticada ou detetada pela primeira vez na gravidez.¹

Apesar da elevada prevalência global da hiperglicemia na gravidez, afetando uma em cada seis gestações,² não existe até à data um consenso globalmente aceite, para rastrear e diagnosticar a DG. Existem variadas recomendações, diferindo entre si conforme o tipo de população, método de rastreio, dose de sobrecarga de glicose adotada, *cut-offs* glicémicos e número de doseamentos alterados para diagnóstico.³

Até recentemente, as recomendações existentes eram desprovidas de evidência científica que as suportassem⁴ tornando inevitável a falta de consenso entre as diversas entidades. Em 2008 foram divulgados os resultados do estudo HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*),⁵ até à data o maior na área da DG. Este estudo revelou a existência de uma relação contínua entre os valores glicémicos maternos e *outcomes* neonatais e obstétricos selecionados, sem, contudo, definir um *cut-off* a partir do qual estes desfechos seriam mais frequentes.⁶ Na sequência deste estudo, em 2010, a Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG) lançou um documento de consenso, com novos critérios de rastreio e diagnóstico de DG. A adoção dos mesmos conduziu no entanto, a um aumento generalizado da prevalência de DG,⁷⁻⁹ desconhecendo-se qual o impacto económico da sua aplicação. Além do mais, não existe ainda muita evidência de que as grávidas adicionalmente catalogadas como diabéticas, tenham benefícios no tratamento.^{10,11}

Em Portugal, o rastreio de DG fazia-se utilizando os critérios de Carpenter e Coustan¹² (CC), no qual todas as grávidas entre as 24 e as 28 semanas de gestação eram submetidas a uma prova de O'Sullivan com 50 g de glicose; se positiva, uma hora após a sobrecarga inicial, uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 100 g de glicose era efetuada (Tabela 1). Até então, o rastreio no primeiro trimestre estaria indicado apenas em grávidas

de alto risco para diabetes.¹² Em 2011 este rastreio é substituído por um novo, utilizando os critérios da IADPSG⁷ e que vigora até ao presente. Este último consiste no doseamento da glicemia em jejum na primeira visita pré-natal a todas as grávidas no primeiro trimestre, sendo o diagnóstico de DG estabelecido para valores compreendidos entre 92 mg/dL e 126 mg/dL. Se o doseamento de glicemia for inferior a 92 mg/dL, uma PTGO com 75 g é efetuada entre as 24 e as 28 semanas de gestação (Tabela 1).

Este trabalho tem por objetivo avaliar o impacto da adoção do rastreio IADPSG no número de diagnósticos de DG, e comparar os *outcomes* perinatais entre os dois rastreios.

Material e Métodos

Este trabalho consiste num estudo observacional retrospectivo, no qual fomos consultar o processo clínico de grávidas com o diagnóstico de DG seguidas na consulta de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal durante dois períodos temporais selecionados pelos autores. O primeiro período de 2008 a 2010 referente ao rastreio com os critérios de CC – grupo CC (n= 421), e o segundo período de 2013 a 2015 referente ao rastreio com os critérios da IADPSG – grupo IADPSG (n= 457). O número total de partos realizados em ambos os períodos foi igualmente analisado. Excluíram-se as gravidezes múltiplas.

Todas as grávidas foram submetidas a um plano inicial de autovigilância glicémica, aconselhamento nutricional e estímulo para a atividade física. Após a instituição das medidas não farmacológicas, as grávidas que apresentavam em jejum registos glicémicos superiores a 90 mg/dL ou 1 hora após o início das três principais refeições, glicemias superiores a 120 mg/dL, era iniciada terapêutica insulínica. Não foram utilizados antidiabéticos orais.

Foram avaliadas características demográficas maternas, índice de massa corporal (IMC) prévio à gravidez e evolução ponderal ajustada ao IMC prévio⁷ (Tabela 2), antecedentes obstétricos, prevalência de DG, tipo de terapêutica instituída e desfechos obstétricos. O parto pré-termo (PPT) foi considerado como aquele ocorrendo antes das 37 semanas de gestação. Os recém-nascidos

Tabela 1. Critérios diagnóstico de diabetes gestacional

| Hora | IADPSG 2010 | Carpenter e Coustan |
|------|-----------------------------|---------------------|
| | Glicemia plasmática (mg/dL) | |
| 0 | 92 - 125 | ≥ 95 |
| 1 | ≥ 180 | ≥ 180 |
| 2 | 153 - 199 | ≥ 155 |
| 3 | - | ≥ 140 |

Tabela 2. Recomendações do ganho ponderal na gravidez

| IMC prévio à gravidez (kg/m ²) | Ganho ponderal total recomendado (kg) |
|--|---------------------------------------|
| Baixo peso (<18,5) | 12,5 – 18 |
| Normal (18,5 - 24,9) | 11,5 - 16 |
| Excesso de peso (25,0 – 29,9) | 7 – 11,5 |
| Obesidade (≥30,0) | 5 - 9 |

foram considerados macrossômicos quando o peso à nascença foi superior a 4000 g; os mesmos foram considerados grandes para a idade gestacional (GIG) quando o seu peso foi superior ao percentil 90, e pequenos para a idade gestacional (PIG) quando inferior ao percentil 10.¹³

Para a análise comparativa entre os dois grupos utilizou-se o software SPSS®. Para o tratamento das variáveis contínuas (apresentadas como média ± desvio padrão) foi aplicado o teste *t-student*. Para o tratamento das variáveis categóricas (apresentadas em percentagem) foi aplicado o teste do qui-quadrado. O nível de significância estatística adotado foi o de $p < 0,05$.

Resultados

Entre 2008 e 2010 foram registados 7421 partos no nosso hospital, sendo que 5,8% (n= 421) das grávidas foram classificadas como DG pelos critérios CC. Entre 2013 e 2015, ocorreram 5250 partos, em que 8,7% (n= 457) das grávidas foram classificadas como DG pelos critérios IADPSG.

Por falta de dados na consulta do processo clínico, foram apenas incluídas no estudo 198 grávidas no grupo CC e 294 no grupo IADPSG.

A média de idade materna foi de $33,6 \pm 5,6$ no grupo CC e de $33,4 \pm 5,7$ no grupo IADPSG. O IMC prévio à gravidez foi de $27,6 \pm 5,5$ no grupo CC e de $26,7 \pm 4,9$ no grupo IADPSG. Quanto à evolução ponderal ao longo da gravidez esta foi adequada em 33,3% das gestantes no grupo CC e 28,6% no grupo IADPSG (Tabela 3).

A idade gestacional média à data do parto foi de $38,4 \pm 1,6$ semanas no grupo CC e de $38,6 \pm 1,3$ no grupo IADPSG e o peso médio do RN de 3274 ± 475 e 3137 ± 465 respetivamente. Quanto ao parto por cesariana, a taxa foi de 34,8% (n= 69) e 32,0% (n= 94) nos grupos CC e IADPSG respetivamente. Registaram-se 13 (6,6%) casos de macrossomia no grupo CC e 10 (3,4%) no grupo IADPSG, 26 (13,5%) RN GIG no grupo CC e 12 (4,1%) no grupo IADPSG, 10 (5,2%) RN PIG no grupo CC e 24 (8,16%) no grupo IADPSG. Relativamente ao tratamento com insulina, 57 (28,8%) gestantes tiveram necessidade de tratamento no grupo CC e 130 (44,2%) no grupo IADPSG (Tabela 4).

No grupo IADPSG verificou-se menor IMC prévio à gravidez

Tabela 3. Resumo das características maternas dos dois rastreios

| | Caraterísticas maternas | | |
|--|-------------------------|----------------|--------|
| | CC | IADPSG | p |
| Grávidas (n) | 198 | 294 | - |
| Idade - anos (média ± DP) | $33,6 \pm 5,6$ | $33,4 \pm 5,7$ | 0,685 |
| IMC prévio à gravidez - kg/m² (média ± DP) | $27,6 \pm 5,5$ | $26,7 \pm 4,9$ | 0,041 |
| Evolução ponderal (ajustada ao IMC prévio à gravidez) - n (%) | | | <0,001 |
| • Adequada | 66 (33,3%) | 84 (28,6%) | |
| • Inferior | 59 (29,8%) | 146 (49,7%) | |
| • Superior | 73 (36,9%) | 64 (21,8%) | |
| Paridade - n (%) | | | 0,271 |
| • Primípara | 58 (29,3%) | 100 (34,0%) | |
| • Multípara | 140 (70,7%) | 194 (66,0%) | |
| História de DG - n (%) | 18 (9,1%) | 38 (12,9%) | 0,189 |
| História de macrossomia - n (%) | 12 (6,1%) | 15 (5,1%) | 0,647 |

Tabela 4. Comparação dos outcomes perinatais dos dois rastreios

| | Outcomes perinatais | | |
|---|---------------------|----------------|--------|
| | CC | IADPSG | p |
| Grávidas (n) | 198 | 294 | - |
| Idade gestacional - semanas (média ± DP) | $38,4 \pm 1,6$ | $38,6 \pm 1,3$ | 0,883 |
| Peso ao nascer - gramas (média ± DP) | 3274 ± 475 | 3137 ± 465 | 0,002 |
| RN macrossômicos - n (%) | 13 (6,6%) | 10 (3,4%) | 0,103 |
| RN GIG - n (%) | 26 (13,5%) | 12 (4,1%) | <0,001 |
| RN PIG - n (%) | 10 (5,2%) | 24 (8,2%) | 0,212 |
| PPT - n (%) | 15 (7,6%) | 16 (5,4%) | 0,340 |
| Tipo de parto - n (%) | | | 0,506 |
| • Cesariana | 69 (34,8%) | 94 (32,0%) | |
| • Vaginal | 129 (65,2%) | 200 (68,0%) | |
| Terapêutica insulínica - n (%) | 57 (28,8%) | 130 (44,2%) | <0,001 |

($26,7 \text{ kg/m}^2$ vs $27,6 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,041$) e maior número de casos de evolução ponderal inferior ao recomendado (49,7% vs 29,8%; $p < 0,001$). Entre os dois grupos, não se registaram diferenças significativas na idade ($p = 0,685$) ou paridade ($p = 0,271$) das gestantes, antecedentes de DG ($p = 0,189$) ou de macrossomia ($p = 0,647$) (Tabela 3).

No grupo IADPSG, verificou-se um menor peso médio à nascença ($3137 \text{ g} \pm 465$ vs $3274 \pm 475 \text{ g}$; $p = 0,002$) e menor número de RN GIG (4,08% vs 13,5%; $p < 0,001$). A percentagem de grávidas tratadas com insulina foi maior no grupo IADPSG (44,2% vs 28,8%; $p < 0,001$). Não se registaram diferenças significativas em termos de idade gestacional ($p = 0,883$), tipo de parto ($p = 0,506$), PPT ($p = 0,340$), macrossomia ($p = 0,103$) e RN PIG ($p = 0,212$) (Tabela 4).

Discussão

Após a publicação do documento da IADPSG, numerosos estudos têm reportado um aumento da prevalência de DG associada à adoção destes critérios^{8,9,14-16}; sendo que os nossos resultados apontam também neste sentido, pois nos períodos analisados a prevalência de DG foi superior no grupo IADPSG face ao grupo CC (8,7% vs 5,8%). No mesmo período temporal a prevalência de DG registada em território continental Português com a aplicação dos critérios IADPSG foi de 6,6%.¹⁴ Visto não se terem verificado diferenças significativas nos fatores de risco normalmente associados à DG entre os dois grupos, e dado que adicionalmente no grupo IADPSG, o IMC materno prévio à gravidez foi inferior ($26,7 \pm 4,9$ vs $27,6 \pm 5,5$), este aumento de prevalência pode ser atribuído à mudança dos critérios de diagnóstico e rastreio de DG.

Dados nacionais apontam para um aumento da prevalência de DG com o crescente aumento da idade materna.¹⁴ De forma concordante, em ambos os grupos estudados, a média de idade materna ($33,6$ anos $\pm 5,6$ no grupo CC e $33,4$ anos $\pm 5,7$ no grupo IADPSG) foi superior àquela registada para o total das gestações no mesmo período temporal e a nível nacional (30,4 anos entre 2008 e 2010; 31,5 anos entre 2013 e 2015).¹⁷

Apesar de apresentarem características mais favoráveis, nomeadamente, menor IMC prévio à gravidez ($26,7 \pm 4,9$ vs $27,6 \pm 5,5$) e menor evolução ponderal ajustada ao IMC prévio, as grávidas do grupo IADPSG tiveram maior necessidade de terapêutica com insulina (44,2% vs 28,8%).

A nível nacional, a mudança para o rastreio IADPSG conduziu a um aumento da prevalência dos RN PIG,¹⁸ este facto não se verificou no nosso estudo. Registaram-se contudo menos RN GIG (4,08% vs 13,5%) e menor peso médio à nascença (3137 g ± 465 vs 3274 ± 475 g) no grupo IADPSG.

Este trabalho foi o primeiro a abordar esta temática na Região Autónoma da Madeira. Apresenta contudo as limitações inerentes a um trabalho retrospectivo. Reportamos nomeadamente a exclusão de um número importante de casos por falta de dados na consulta do processo clínico. Apesar de ser o único hospital da região, uma percentagem importante de gestações é vigiada em médico particular, pelo que este estudo poderá não refletir por completo a realidade regional.

Conclusão

A aplicação do novo rastreio conduziu não só a um aumento da prevalência de DG mas também ao aumento das necessidades de tratamento com insulina, conseqüentemente, este terá conduzido à seleção de um grupo de gestantes de risco para a hiperglicemia que de outra forma não seriam identificadas com o rastreio CC. Uma vez que se registou igualmente melhoria de alguns desfechos perinatais, este estudo parece favorecer a continuidade do rastreio IADPSG.

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 pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia 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

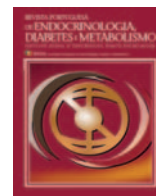
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

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).

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

References / Referências

1. American Diabetes Association. Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:2045-7. doi: 10.2337/dc18-su09.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes*. 2015;6:782-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.782.
4. World Health Organization. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. Geneve: WHO; 2013
5. The HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome. *N Engl J Med*. 2008; 358:1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33:676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
7. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. *Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez*. Lisboa: SPEDM; 2011.
8. Laafira A, White SW, Griffin CJ, Graham D. Impact of the new IADPSG gestational diabetes diagnostic criteria on pregnancy outcomes in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56:36-41. doi: 10.1111/ajo.12394.
9. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37:2442-50. doi: 10.2337/dc14-0179.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2013;122:405.
11. Vandersten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013;29:1-31.
12. Direção-Geral de Saúde. *Diabetes e Gravidez*. Circular Normativa. Nº: 8/ DGCG. Lisboa: DGS; 1998.
13. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013; 13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
14. Direção-Geral de Saúde. *Programa Nacional para a Diabetes 2017*. Lisboa: DGS; 2017.
15. Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational Diabetes Screening. The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with Carpenter-Coustan screening. *Obstet Gynecol*. 2016;127:10-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001132. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2016 ;127:806.
16. Oriot P, Selvais P, Radikov J, Jacobs JL, Gillemann U, Loumaye R, et al. Assessing the incidence of gestational diabetes and neonatal outcomes using the IADPSG guidelines in comparison with the Carpenter and Coustan criteria in a Belgian general hospital. *Acta Clin Belg*. 2014;69:8-11. doi: 10.1179/0001551213Z.0000000004.
17. Instituto Nacional de Estatística. *PORDATA*. [Consultado em março 2018] Disponível em: <https://www.pordata.pt/>.
18. Almeida MC, Amaral N, Dorés J. Diabetes gestacional e o peso ao nascimento – o paradigma invertido? *Rev Port Diabetes*. 2015; 10: 3-10.



Artigo Original

Nitroxides Improve Biochemical Profiling and Prevent Injuries in the Organs of Type 1 Diabetic Rats



Anelise R Brito^a, Gabriela F Ravazi^a, Ana PP de Oliveira^a, Cláudio Daniel Cerdeira^{a*}, Bruno CC Salles^b, Eduardo P Camara^a, Jyeon Muchon^a, Gabriel OI Moraes^b, Fernanda BA Paula^c, Máisa RPL Brigagão^b, Gérsika B Santos^a

^aResearch Laboratory in Biological Sciences, José do Rosário Vellano University (Unifenas), Alfenas, Minas Gerais, Brazil.

^bFaculty of Biomedical Sciences, José do Rosário Vellano University (Unifenas), Alfenas, Minas Gerais, Brazil.

^cLaboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alfenas, Minas Gerais, Brazil.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2019-04-22

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Keywords:

Antioxidants;

Diabetes Mellitus Experimental;

Rats Wistar.

Palavras-chave:

Antioxidantes;

Diabetes Mellitus Experimental;

Ratos Wistar.

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes *mellitus* (DM) is still considered a major public health concern worldwide and lacks new and safe drugs for long-term and/or adjuvant therapy. Thus, we postulated that nitroxides could prevent DM complications in rats.

Methods: To evaluate the effects of the nitroxides tempo and tempol in preventing hyperglycemia, heart damage, DM-associated oxidative stress-induced renal injury, and other DM complications, nitroxides (30 mg/kg/day) were fed to Wistar rats with alloxan-induced type 1 DM for 60 days. The animals were then evaluated for glucose levels, lipid peroxidation in the kidneys, biochemical parameters of renal function (creatinine levels), liver function (aspartate aminotransferase [AST] and alanine aminotransferase [ALT] total lipids, and steatosis), and lipid profiling (total cholesterol and fractions), and a histological analysis of the kidneys, liver, heart, and eyes was performed.

Results: Treatment of the diabetic rats with tempo or empol prevented hyperglycemia ($p < 0.01$). Interestingly, only tempo was able to prevent lipid peroxidation in the kidneys of the diabetic rats ($p < 0.01$), while also decreasing creatinine levels ($p < 0.05$). In contrast, tempol prevented damage in the liver, kidneys, eyes, and heart of diabetic rats ($p < 0.01$) and showed evidence of preventing left ventricular hypertrophy. Notably, tempol and tempo prevented any significant increase in ALT levels and in the amount of total lipids in the liver of the diabetic rats.

Conclusion: tempo and tempol presented great potential for preventing hyperglycemia and its complications in rats, both of which decreased markers of liver dysfunction. Tempo also mitigated oxidative damage to the kidneys, while tempol considerably attenuated heart injury.

Nitróxidos Melhoram os Parâmetros Bioquímicos e Previnem Lesões em Órgãos de Ratos com Diabetes Mellitus Tipo 1

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* (DM) ainda é considerada uma das principais preocupações de saúde pública em todo o mundo e carece de medicamentos novos e seguros para uma terapia de longo prazo e/ou adjuvante. Assim, postulamos que os nitróxidos poderiam prevenir as complicações do DM em ratos.

Métodos: Para avaliar os efeitos dos nitróxidos tempo e tempol na prevenção de hiperglicemia, lesão cardíaca, lesão renal induzida por estresse oxidativo e outras complicações do DM, os nitróxidos (30 mg/kg/dia) foram administrados durante 60 dias a ratos Wistar com DM tipo 1 induzido por

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: claudio.cerdeira@unifenas.br (Cláudio Daniel Cerdeira)

Faculty of Biomedical Sciences, José do Rosário Vellano University (Unifenas/Alfenas),

MG-179, Km 0, 37132-440, Alfenas, Minas Gerais, Brazil.

<https://doi.org/10.26497/ao180019>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

aloxano. Os animais foram em seguida avaliados quanto à glicemia, peroxidação lipídica nos rins, parâmetros bioquímicos da função renal (creatinina), função hepática (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT] lipídios totais e esteatose) e perfil lipídico (colesterol total e frações), e uma análise histológica dos rins, fígado, coração e olhos.

Resultados: O tratamento dos ratos diabéticos com tempo ou tempol preveniu a hiperglicemia ($p < 0,01$). Curiosamente, apenas tempo foi capaz de prevenir a peroxidação lipídica nos rins dos ratos diabéticos ($p < 0,01$), enquanto que também diminuiu os níveis de creatinina ($p < 0,05$). O Tempol preveniu danos no fígado, rins, olhos e coração de ratos diabéticos ($p < 0,01$) e mostrou-se efetivo na prevenção da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Notavelmente, tempol e tempo impediram qualquer aumento significativo nos níveis de ALT e na quantidade de lipídios totais no fígado dos ratos diabéticos.

Conclusão: Tempo e tempol apresentaram grande potencial para prevenir a hiperglicemia e suas complicações em ratos com DM tipo 1, sendo que ambos os nitroxídeos preveniram o aumento de marcadores de disfunção hepática. O nitroxídeo tempo também impediu o dano oxidativo aos rins, enquanto que tempol atenuou consideravelmente a lesão cardíaca.

Introduction

Diabetes *mellitus* (DM) is a group of endocrine and metabolic diseases affecting carbohydrate metabolism and is defined by elevated glycemic markers. The genesis of DM can occur from impaired insulin secretion by the pancreas (type 1 DM or insulin-dependent DM), resistance to insulin action (type 2 DM or non-insulin-dependent DM), or both. Currently, DM is still considered a major public health concern worldwide and is one of the leading causes of death globally.¹⁻³

Complications from DM are divided into microvascular (e.g., retinopathy, blindness, nephropathy, and neuropathy) and macrovascular (heart attacks/injury, left ventricular hypertrophy [LVH], strokes, and peripheral vascular disease).⁴ The associated nephropathy is one of the most serious and common microvascular complications of DM, and it is considered the leading cause of chronic renal failure (CRF) as well as the main indication for dialysis and transplantation. Approximately 30% of patients with DM develop diabetic nephropathy. Throughout the world, this chronic complication of DM affects approximately 25% of individuals with type 1 DM and approximately 5% to 10% with type 2 DM.³

During the development of chronic diseases such as DM (including diabetic heart disease [DHD]), the increase in production of reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS) is remarkable, and the consequent so-called “oxidative stress” and oxidative tissue damage are common.^{5,6} Indeed, for long-term complications of DM, oxidative stress, inflammation, and the formation of advanced glycation end-products (AGEs) have been reported. Thus, hyperglycemia in uncontrolled DM is known to induce oxidative stress through glucose-induced ROS, which can cause oxidative damage in the kidneys and heart.⁵⁻⁷ Recent studies have revealed the important contribution of renal oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and chronic kidney disease.^{8,9} Among ROS, the superoxide ($O_2^{\bullet-}$) is critically important in the regulation of renal function through diverse mechanisms related to the control of blood pressure.¹⁰

Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase complex (i.e., Nox1, 2, and 4) is the largest source of $O_2^{\bullet-}$ in the kidneys,^{11,12} but mitochondrial overproduction of $O_2^{\bullet-}$ also leads to considerable oxidative stress. Oxidants (including $O_2^{\bullet-}$) are produced in the kidneys by fibroblasts, endothelial cells, vascular smooth muscle cells, mesangial cells, tubular cells, and podocytes.¹¹ Furthermore, the presence of an inflammatory process in the kidneys and/or hyperglycemia can result in the priming of neutrophils, activating the oxidative burst of these cells (i.e., activation of Nox2 system) and forming $O_2^{\bullet-}$, which leads to the formation of other ROS/RNS.¹³ NADPH oxidase expression is in-

creased in the glomeruli and distal tubules in experimental models of DM with nephropathy.¹⁴ Mesangial cells express p22^{phox} and p47^{phox}, and the activity of these subunits in a high-glucose medium has been implicated in the oxidative stress associated with the pathogenesis of diabetic nephropathy.¹⁵⁻¹⁷

Moreover, in another chronic complication from DM, a decrease in the human body’s antioxidant defense (i.e., superoxide dismutase [SOD], catalase, and *glutathione* [GSH]) can occur with this condition and synergize with the oxidative damage experienced by patients with DM. Therefore, improving the antioxidant system through a combination therapy with exogenous antioxidants may represent an important alternative for treating and/or preventing diabetic nephropathy or other DM complications caused by oxidative stress.

Since 1964, when Emmerson and Howard-Flanders reported that nitroxides could provide radioprotection vis-à-vis lethal effects of radiation, the recognized therapeutic potential of these compounds has been extensively studied, and currently, these studies are taking place in the medical field, where several bioactivities have been described.¹⁸⁻²⁰ By reactions involving the transfer of electrons, nitroxides can be reduced to hydroxylamines or oxidized to oxoammonium cations, with an ability to react directly or indirectly with ROS/RNS, thus being able to protect cells, tissue, and organs from damage induced by oxidants.^{18-20,21}

Among the stable nitroxide radicals, the spin label 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (tempo) and its water-soluble analogue, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (tempol) (Fig. 1), are powerful scavengers of ROS/RNS, with outstanding SOD-like activity and pleiotropic effects, which differs greatly from monofunctional antioxidants that mainly operate via a single mechanism. These compounds could have great relevance in the management of diabetic patients by controlling DM complications, such as nephropathy, in which ROS/RNS contribute to the oxidative damage. Indeed, since hyperglycemia is known to induce oxidative stress through the increased production of ROS/RNS, the antioxidant action of nitroxides could lead to a decrease in these oxidants, which lowers the risk of oxidant attacks on vital macromolecules and hence avoiding lipid peroxidation, protein oxidation, DNA damage, and the irreversible formation of AGEs.²²

Thus, the objective of this study was to evaluate, in Wistar rats with type 1 DM, the ability of the nitroxides tempol and tempo to prevent hyperglycemia, oxidative damage in the kidneys, and other complications from DM, including renal dysfunction (as indicated by creatinine levels), liver dysfunction (as indicated by ALT, AST, and steatosis), heart injury (direct damage and LVH), and lipid profiling (total cholesterol and fractions).

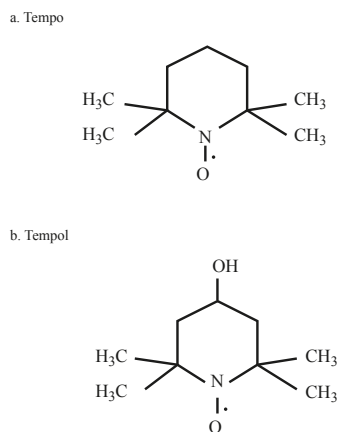


Figure 1. Chemical structures of Tempo (a.) and Tempol (b.), where the unpaired electron centered on the nitroxide group is highlighted.

Material and methods

Experimental procedures

Animals

In this study, 60 healthy 6–9-week-old male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) weighing 250–350 g, were used. The animals were supplied by the breeding colony of the University José do Rosário Vellano and were housed with a controlled temperature ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) in a light-controlled room with a 12 h light/dark cycle. All the animals were kept in collective cages, totaling six animals per cage, and were fed a standard diet (commercial feed) and water *ad libitum*. The animals underwent a 10-day period of acclimatization.

Induction of type 1 diabetes mellitus (DM)

Briefly, according to the methodology described by Lerco *et al.*²³ the animals were randomly divided into five groups, with 12 animals per group, and maintained on a fasting diet for 12 hours (with only water given *ad libitum*), and then the test animals (groups 2 to 5) received a single dose (150 mg/kg, intraperitoneally) of a solution of alloxan monohydrate (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA). In the control group (group 1), the animals received a single dose of 0.9% saline. One and a half hours later, the supply was reintroduced. Seven days later, weighing of the animals and the determination of blood glucose levels were performed. Those rats in which the plasma glucose levels exceeded 250 mg/dL were considered diabetic, as shown in [Fig. 2](#).

Experimental design

The experimental design is presented in [Table 1](#), and its schematic representation is depicted in [Fig. 2](#).

Biological samples

After 60 days of treatment, the animals were maintained on a fasting diet for 12 hours and then were anesthetized (ketamine [40 mg/kg, Bayer AS and Parke-Davis®, Berlin – Bayer, Leverkusen, Germany] and xylazine [6 mg/kg, Bayer AS and Parke-Davis®]), and the blood was collected. The animals were then euthanized, and the organs were removed. The heart was removed via a thoracotomy, in which 1.34 mM KCl (6 mL) was injected into the rats' hearts through the left ventricle (LV), and then this organ was removed. After sagittal incision, the kidneys, eyes, and liver were also removed and fixed in 10% neutral-buffered formalin (24 hours), before histological analysis.

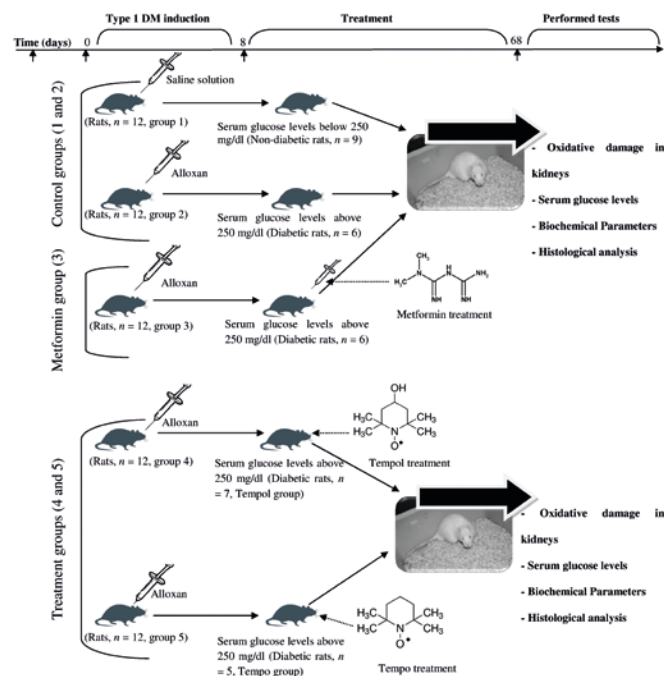


Figure 2. Outline of the experimental design.

Subtitle: Sixty healthy Wistar rats were divided into five groups (12 animals per group). Next, using alloxan (150 mg/kg, intraperitoneally, single dose), type 1 diabetes mellitus (DM) was induced in groups 2 to 5 (first week). After that, the animals were fed and watered *ad libitum*, and Tempo and Tempol (30 mg nitroxide/kg/day) was given by gavage to groups 5 and 6, respectively, for two months. Next, the animals were tested for oxidative damage (kidneys), serum glucose levels, biochemical parameters, and histological analysis (eyes, liver, kidneys, and heart). In the control group, treatment with metformin (50 mg/kg/day) for 60 days in group 3 was performed.

Preparation of tissue homogenates

The kidney homogenate was prepared as described by Jones *et al.*²⁴ The kidneys were removed and homogenized (at 4°C) in 0.1 M phosphate buffered saline (PBS, pH 7.2) at the rate of 5 mL/g kidney. This homogenate was centrifuged (3000 g, 10 min, 4°C), and the supernatant was subsequently used.

Analysis of blood glucose levels, lipid profiling, renal function, and liver function

Briefly, the biochemical parameters associated with type 1 DM complications were measured using standard methods and commercial kits. The blood glucose levels and total cholesterol (TC) or fractions (Triglycerides [TG] and high-density lipoprotein [HDL]) were determined in the serum through the endpoint colorimetric method. The serum creatinine levels (renal function) were determined by the modified Jaffe method, and the measurement procedure was calibrated with the standard reference material (SRM) 914a of the National Institute of Standards and Technology (NIST). To evaluate the liver function, the levels of the enzymes aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in the serum were determined by the UV-kinetic method. The total lipid concentration in the liver homogenates was determined by using the Bligh Dyer method, and the results were reported as total lipids (%), which represented the total lipid percentage per mL of liver homogenate.²⁵

Evaluation of lipid peroxidation in the kidneys

To evaluate the oxidative insult to lipids, the peroxidation products that reacted with thiobarbituric acid (TBA) were measured through the thiobarbituric acid-reactive species (TBARS, oxidative stress byproducts) assay, as described by Winterbourn

Table 1. Experimental groups

| Group | N° initial of animals | DM induction | N° of animals after induction of DM | Treatment | N° of animals that completed the study |
|---|-----------------------|--------------|-------------------------------------|-----------|--|
| 1: Control, rats without DM | 12 | 0.9% saline | 9 | ---- | 9 |
| 2: Control, diabetic rats | 12 | Alloxan | 6 | ---- | 6 |
| 3: Diabetic rats treated with metformin | 12 | Alloxan | 6 | Metformin | 6 |
| 4: Diabetic rats treated with Tempol | 12 | Alloxan | 7 | Tempol | 7 |
| 5: Diabetic rats treated with Tempo | 12 | Alloxan | 5 | Tempo | 5 |

et al.²⁶ The aliquots (150 µL) of the homogenate from the kidneys were mixed with 1.22 M phosphoric acid (750 µL), deionized water (1350 µL), and TBA (0.67%, 750 µL); the mixture was then incubated. Next, the incubation mixture was boiled in water for 1 hour at 95°C. After cooling in an ice bath (4°C), methanol (1800 µL), 1 M NaOH (200 µL), and the sample (1000 µL) were added to a cuvette. The concentration of TBARS was estimated from the standard curve of malonic dialdehyde (MDA; from the hydrolysis of 1,1,3,3 tetramethoxypropane). The MDA levels were quantified using a Varian Cary Eclipse spectrofluorometer (λ excitation = 532 nm; λ emission = 563 nm). The results were expressed as µg MDA/mol of protein. The total protein concentration was determined by the Bradford method.²⁷

Histological analysis of the organs

To evaluate morphological changes of the heart, liver, kidneys, and eyes, the rat hearts were dissected, and the left ventricles were fixed in 10% neutral-buffered formalin (48 hours); then, the fixed specimens were processed by the conventional paraffin-embedding technique.²⁸ A series of sections of 3 µm thicknesses were taken in the same plane and deposited on the slides, stained with hematoxylin and eosin (H&E) or Masson-trichrome (sections of LV) and then were morphologically analyzed with an optical microscope (Nikon, TNB-04T-PL, magnifications 40 x or 100 x). The measurement of the left ventricular amplitude followed the standard criteria using the software LGMC-image, version 1.0. All the histological analyses were performed by a single examiner, using the double-blind method.

Data analysis

All the graphs were constructed using BioEstat software (version 5.0, Belém, Pará, Brazil, 2007) and, except where otherwise noted, the results are expressed as the mean ± standard deviation (SD) and are representative of three independent experiments, at least in triplicate. Analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey’s or Bonferroni’s tests for multiple comparisons of the means, was also performed using BioEstat software. The means were considered significantly different with *p* values of less than 0.05 ($\alpha = 0.05$). The chemical structures depicted in this study were constructed using software from ACD/Labs (Advanced Chemistry Development, Inc., version 6.0).

Results

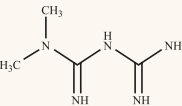
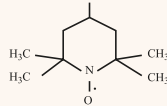
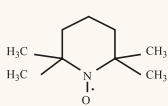
Effects of nitroxides on body weights of the diabetic animals

The average weights for the different experimental groups are shown in Table 2. Tempol or tempo treatment did not influence animal weight between groups as well as within groups (after final treatment).

Effects of nitroxides on glycemia

The blood analyses for the glucose levels of the animals with the different treatments are shown in Fig. 3. The blood glucose levels of the diabetic induction group were significantly higher than the non-diabetic group, whereas both tempo and tempol treatments (30 mg/kg/day) were significantly anti-hyperglycemic in the diabetic rats compared to the untreated diabetic rats.

Table 2. Lipid profile (Serum levels of total cholesterol and fractions [triglycerides and HDL]), total lipids in liver, and weight for the experimental groups

| | Rats without DM | | Diabetic rats | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|--|---|---|
| | — | — | Metformin | Tempol | Tempo |
| | | |  |  |  |
| Cholesterol (mg/dL) | 69.678 ^a | 67.525 ^a | 64.26 ^a | 63.5325 ^a | 66.92 ^a |
| Triglycerides (mg/dL) | 50.5 ^a | 68.5 ^a | 58.5 ^a | 67.5 ^a | 48.6 ^a |
| HDL (mg/dL) | 26 ^a | 25.25 ^a | 27.6 ^a | 23.25 ^a | 34 ^a |
| Total lipids in liver (%) | 1.28 ^b | 1.48 ^c | 1.05 ^a | 1.15 ^a | 0.99 ^a |
| Weight1 (g)* | 353 ^{a,A} | 3393 ^{a,A} | 365 ^{a,A} | 303 ^{a,A} | 291 ^{a,A} |
| Weight2 (g) | 382 ^{b,A} | 3113 ^{a,A} | 361 ^{b,A} | 315 ^{a,A} | 276 ^{a,A} |

*Average weight for all rats per experimental group, before¹ and after² 60 days of treatment; Lowercase superscript letters: comparing within the row; Uppercase superscript letters: comparing within the column; Mean values with different letters are significantly different (*p* < 0.05). HDL = high-density lipoprotein; DM = type 1 diabetes mellitus

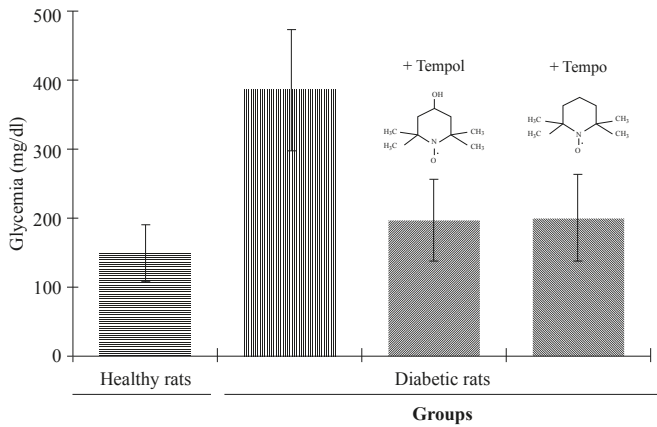


Figure 3. Influence of the nitroxides on blood glucose levels (mg/dL).

Mean values for the serum glucose levels were 149.8±41.55 mg/dL in rats without DM, whereas in groups of rats with type 1 DM, the levels were significantly ($p < 0.01$) higher (387.25±89.31 mg/dL. Treatment of the diabetic rats with 30 mg/kg/day Tempol or Tempo significantly decreased blood glucose levels (197.33±59.53 mg/dL and 200.4±63.03, respectively) relative to the untreated diabetic rats ($p < 0.01$). There was no significant difference between Tempol and Tempo treatments ($p = NS$). ‡: ± standard deviation; Mean values are significantly different when $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$).

Effects of nitroxides on oxidative damage in the kidneys as well as renal function and morphology

Interestingly, only tempo was able to prevent a significant increase in creatinine levels in the diabetic rats relative to the untreated diabetic rats (Fig. 4A.). As observed in Fig. 4B., a high degree of glucose-induced lipid peroxidation was observed in the diabetic rats compared with the non-diabetic rats. Notably, when compared with the untreated diabetic rats, tempo treatment (30 mg/kg/day) prevented lipid peroxidation significantly in the kidneys. In contrast, treatment of the diabetic rats with 30 mg/kg/day of tempol did not affect

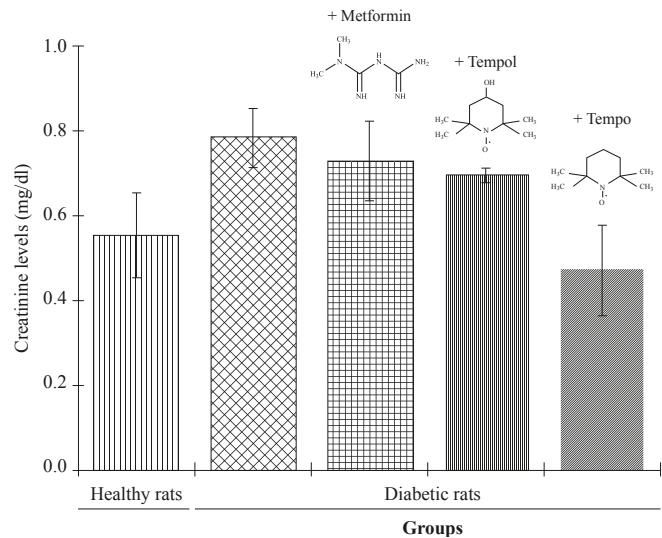
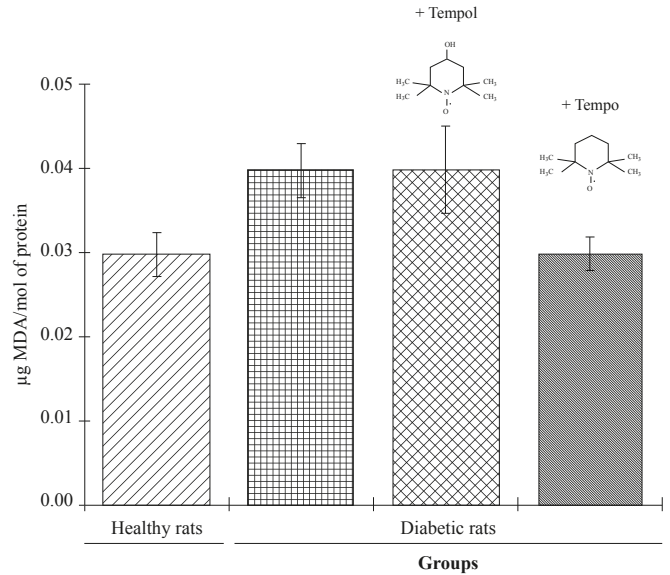
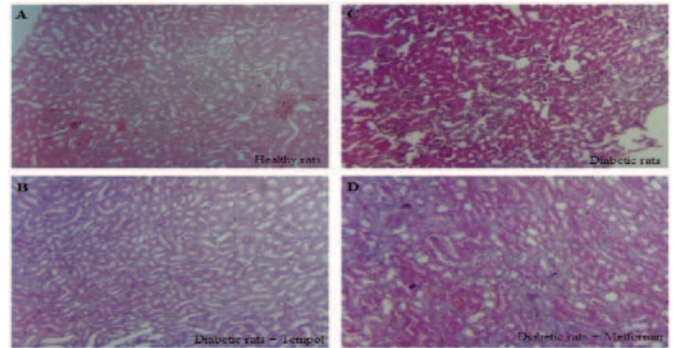


Figure 4. Effects of the nitroxides on renal morphology and function and oxidative damage in the type 1 diabetic rats.

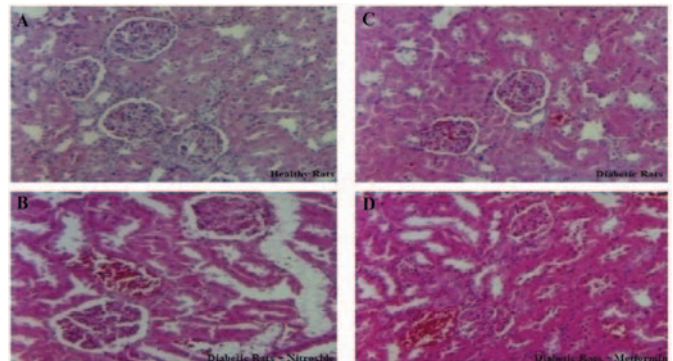
A. Creatinine levels were significantly different between the rats without DM and the diabetic rats ($p < 0.05$). Diabetic rats treated with Tempo (30 mg/kg per day) had lower serum creatinine levels ($p < 0.05$) compared with the untreated diabetic rats. Metformin or Tempol treatment did not prevent the increase in serum creatinine levels ($p = NS$).



B. Lipid peroxidation was significantly higher in the kidneys of the diabetic rats compared with the rats without DM ($p < 0.01$). Treatment of diabetic rats with Tempo (30 mg/kg per day) significantly ($p < 0.01$) prevented lipid peroxidation in the kidneys compared to the untreated diabetic rats. Tempol treatment did not prevent lipid peroxidation in the kidneys of the diabetic rats compared with the untreated diabetic rats ($p = NS$).



C. Representative sections of the kidneys from rats in the different experimental groups (H&E, magnification is 40×).



D. Representative sections of the kidneys from rats in the different experimental groups evaluated (H&E, magnification is 100×). ‡: ± standard deviation; Mean values are significantly different when $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$).

lipid peroxidation in the kidneys, confirming the findings of the levels of creatinine. The histological analysis of the distal and proximal tubules, Bowman’s capsules, urinary tubules, glomeruli bulbs, and Malpighian bodies were assessed (Figs 4C. and 4D.). Compared with the healthy rats and tempol-treated diabetic rats, the diabetic rats exhibited nephropathy, with increases in renal fibrosis; cortex damage;

dilation of the urinary space, the space lying within Bowman's capsule, as well as the cortical veins; glomeruli shrinkage; wrinkling of the Malpighian body in some parts; and tubular damage (cell lyses, tubular necrosis, loss of the brush border, cast formation and tubular dilatation at the corticomedullary junction).

Effects of nitroxides on ALT, AST, and liver function and morphology

Both nitroxides had preventive effects on the increase in ALT levels in diabetic rats (Fig. 5A.), whereas an increase in ALT levels was observed in the untreated diabetic rats when compared to the healthy animals. Neither tempol nor tempo changed the AST levels in diabetic rats relative to the untreated animals (data not shown). In the liver sections, the area around the port, the hepatocytes, the sinusoids, the space around the sinusoids, the interstitial area, and the areas around the central veins were evaluated (Fig. 5B.). There was a difference in the intensity of the hepatic damage. Mild to moderate

liver fibrosis (around the perisinusoidal spaces and the portal area) was observed in diabetic rats, as well as distortions of the liver architecture, with fatty liver changes (e.g., hepatocytes with fat accumulation, mild-moderate steatosis). The degree of fibrosis observed in the hepatic tissues was lower in the treated groups (metformin or tempol). Clear structures of the hepatic lobules and hepatocytes radially arranged around the central vein, as well as no obvious inflammatory cell infiltration (or plasma influx) or Kupffer cell proliferation, appeared in the control and tempol-treated groups.

Effects of nitroxides on lipid profiling

The total cholesterol, triglycerides, and HDL did not change significantly in the diabetic rats compared to the non-diabetic rats (Table 2). However, the percentage of total lipids increased sig-

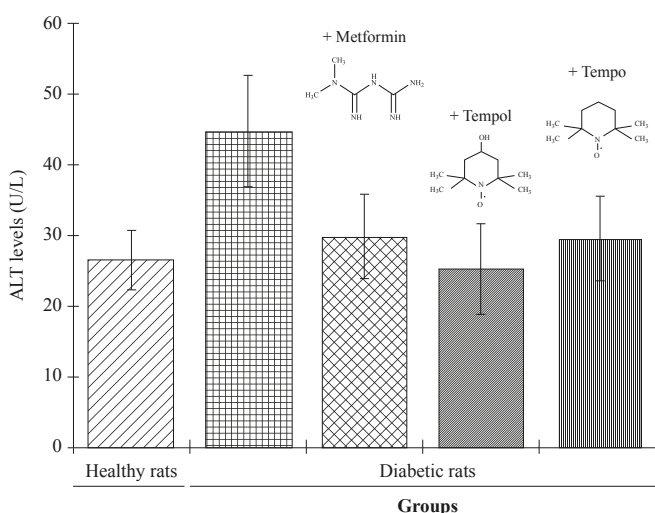
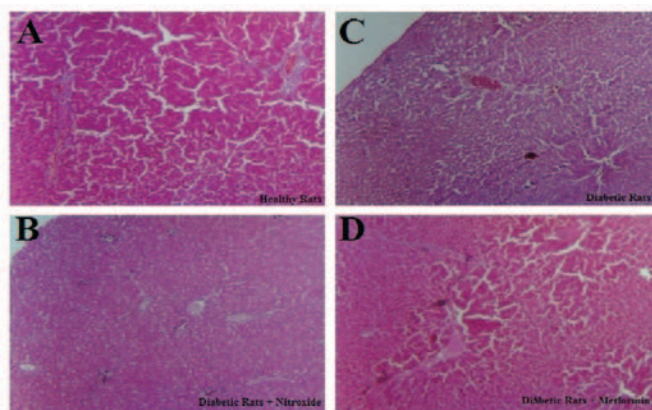


Figure 5. Influence of the nitroxides on liver morphology and function.

A. ALT levels were significantly different between the rats without DM and the diabetic rats ($p < 0.01$). Metformin, Tempol, or Tempo treatment significantly prevented the increase in ALT levels in the serum of the diabetic rats relative to the untreated diabetic rats.



B. Representative sections of the liver from rats in the different experimental groups evaluated (H&E, magnification is 40x). Inflammation (and plasma cell influx) around the portal area, often seen in sinusoid cells around the central vein and sinusoids, occurring also vacuoles in some cells and cellular swelling (hydropic degeneration). Inflated and dilated sinusoid spaces (including parts of the sinusoids that were swollen), and cells that were less eosinophilic (diffuse basophilic focus because of the lower glycogen stores) were observed as well. ‡: ± standard deviation; Mean values are significantly different when $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$); ALT = alanine aminotransferase.

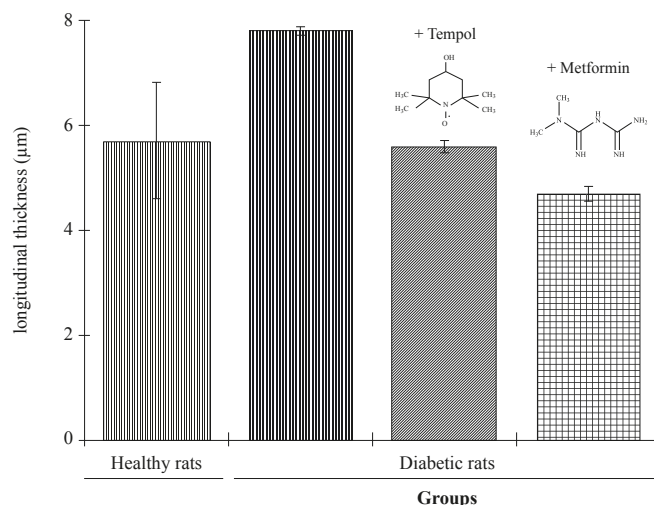
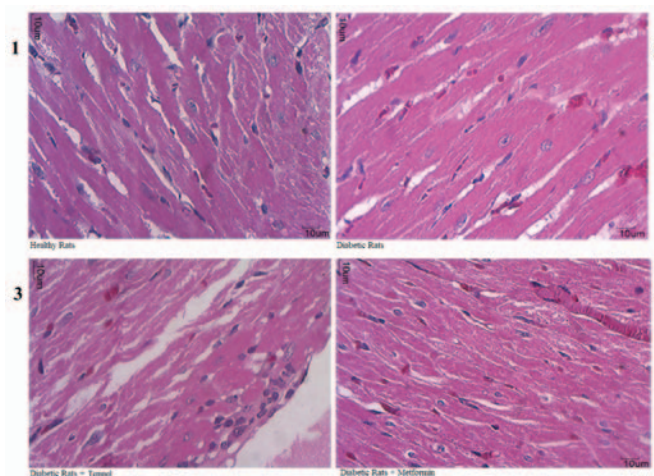


Figure 6. Left ventricular dimensions (left ventricular wall thickness, in µm) and cardiac morphology in the evaluated groups.

A. Diabetic and non-diabetic rats were significantly different regarding their left ventricular dimensions ($p < 0.01$). Tempol or metformin treatment significantly ($p < 0.01$) prevented left ventricular hypertrophy (LVH) in the diabetic rats compared to the untreated diabetic rats. ‡: ± standard deviation; Mean values are significantly different when $p < 0.05$ ($\alpha = 0.05$).



B. Magnification (100x) of the hearts from rats in the different experimental groups. Representative photomicrographs of the healthy rats (normal cardiomyocytes [1]) were compared to those from the rats presenting disparate pathological changes (cardiac hypertrophy [2]). DM-induced cardiac hypertrophy was attenuated by Tempol [3] or metformin treatment [4]. Scale bars, 10 µm.

nificantly in the liver of the diabetic rats compared to the non-diabetic rats, whereas tempo or tempol (30 mg/kg/day) treatment lowered the levels of total lipids in the diabetic rats compared with the untreated diabetic rats (Table 2), thus confirming the histological findings in the liver sections.

Influence of the nitroxide tempol on heart morphology

The positive effects of tempol on the attenuation of cardiac injury included the prevention of the LVH (analysis of left ventricular thickness) in diabetic rats, and they are shown in Figs 6A and 6B. The global left ventricular thickness (Fig. 6A.) was decreased by this nitroxide, confirmed further in Fig. 6B. (normal cardiomyocytes, photomicrograph 3). This positive effect was also elicited by metformin treatment (Fig. 6A. and B. [photomicrograph 4]).

Effects of the nitroxide tempol on rat eyes

In comparing the eye sections, the ganglion cell layer, the inner nuclear layer, the outer nuclear layer, and the choroid were evaluated (Fig. 7). In the eyes, alterations were observed in the untreated diabetic rats, whereas tempol or metformin treatment relieved these types of damages in diabetic rats, which was further attested by the macroscopic observation of the eyes (data not shown).

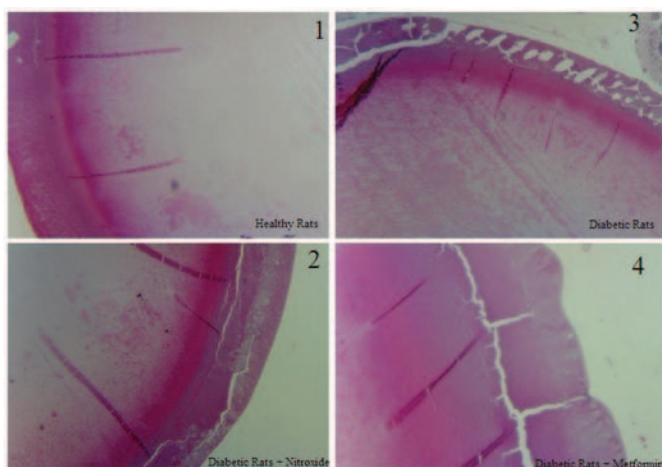


Figure 7. Histological analysis of rat eyes.

Magnification (100×) of H&E-stained sections of the eyes from rats in the different experimental groups.

Discussion

In this study, we undertook the testing of the nitroxides tempo and tempol—SOD mimetics and pleiotropic antioxidants— as anti-hyperglycemic agents that prevent DM complications, such as oxidative damage in the kidneys, liver dysfunction, and eye and heart injuries. The effects of these synthetic antioxidants administered by gavage at a dosage of 30 mg/kg/day for 60 days were evaluated in a rat model of type 1 DM. Treatment of the diabetic rats with tempol or tempo decreased the blood glucose levels approximately two-fold.

It has been reported that tempol increases glucose transport and glucose uptake by cells.²⁹ According to Shahidi *et al.*,² tempol can decrease plasma glucose levels and improve lipid profiling in an experimental animal model using Wistar rats with streptozotocin-induced diabetes, in which rats were fed this nitroxide (30 mg/kg/day) for 60 days. However, in evaluating the effects of tempol on

the pancreas in an experimental acute pancreatitis model using male Wistar albino rats, Erbis *et al.*³⁰ showed that this nitroxide did not lower glucose levels, despite its protective and regenerative effects on the pancreas, with the reestablishment of organ function in rats with acute necrotizing pancreatitis. In our study, nitroxides did not alter body weight. According to Zou *et al.*,³¹ tempol did not normalize body weight or blood glucose in Akita mice, which is a well-established animal model of diabetic retinopathy.

Diabetes mellitus is markedly characterized by hyperglycemia and can be associated with dyslipidemia and disturbed liver and kidney functions. Interestingly, although outstanding dyslipidemia did not occur in the rats evaluated in this study, when liver function (ALT levels) was evaluated, increased values of ALT and total lipids were observed in diabetic rats relative to the non-diabetic rats, whereas tempo or tempol treatments prevented these increases. These data are remarkable and demonstrate the effects of the nitroxides on liver function during DM.

The NADPH oxidase-derived ROS are implicated in renal diseases and DHD.³ Increased oxidative stress in the kidneys has been recognized in different pathophysiological conditions, such as ischemia-reperfusion, CRF, hypertension, and diabetic nephropathy. Furthermore, it is a well-accepted idea that the high blood glucose-induced overproduction of ROS is present in some diseases, such as renal complications from DM.^{6,32} Cellular injury in renal diseases can be mediated by lipid peroxidation, which causes membrane damage, as well as oxidative modification of other critical intracellular targets. Antioxidants have been shown to protect the polyunsaturated fatty acids (a component of cell membranes) from oxidant attack in diabetes and to end peroxidation events.² In this study, tempo markedly prevented lipid peroxidation in the kidneys of type 1 diabetic rats, whereas the same did not occur when diabetic rats were treated with tempol. The process of lipid peroxidation occurs in three steps. Unlike other antioxidants, nitroxides can inhibit lipid peroxidation by participating in redox reactions at every step, and this bioactivity can be attributed to their property as ROS scavengers, yet these compounds present pleiotropic actions that completely mitigate the renal damage.

The effect of tempo in preventing oxidative stress-induced kidney injury was investigated further by evaluating the parameters of renal injury, including creatinine levels and oxidative stress-induced lipid damage. A profound increase in creatinine levels occurred in diabetic rats when compared to healthy rats. Tempo not only decreased lipid peroxidation (oxidative damage in kidneys) but also prevented an increase in creatinine levels. Curiously, tempol did not prevent oxidative damage in the kidneys, and consequently, creatinine levels increased. These findings are in line with a recent report by Ergin *et al.*,³³ who demonstrated that tempol does not alleviate lipid peroxidation (MDA levels) in renal tissue in a rat model of renal ischemia/reperfusion by aortic clamping, although the nitroxide alleviated inflammation (decreased IL-6 and iNOS) and kidney injury. Tempo is approximately 200 times more lipophilic than tempol, which may facilitate its accumulation in the cell membrane and explain the effect of this nitroxide in preventing lipid damage.

The effects of nitroxides on renal function have been shown in recent studies. Camacho and Israel³⁴ reported that tempol affects kidneys positively by promoting an increase in antioxidant enzyme activities in an experimental model of preeclampsia, a condition in which the role of NO and its dysregulation are highlighted. They showed that tempol improved mean arterial pressure, increased SOD and glutathione peroxidase (GPX) activities, and ameliorated renal function. Additionally, Ding *et al.*,³⁵ using a

model of chronic kidney disease (CKD) induced in mice, demonstrated the effects of tempol on oxidative stress, having observed that this nitroxide inhibited NF- κ B-mediated inflammation, transforming growth factor- β (TGF- β), and Smad3-induced renal fibrosis; decreased renal markers of oxidative damage and expression of NADPH-oxidase related subunits (p47_{phox}, p67_{phox}, gp91_{phox}); and prevented activation of the redox-sensitive epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway and the mitogen-activated protein kinase (MAPK) (cRaf/MEK/ERK) signaling pathway, accordingly attenuating renal injury in these mice.

The most serious renal lesions have been described as occurring from 3 to 30 weeks after the onset of untreated DM, a time frame covered in this study; considerable morpho-pathological alterations and changes in biomarkers of renal function have been observed at four weeks.³⁶ As another example, Banday *et al.*,³⁷ in evaluating the influence of tempol on obese Zucker rats, carried out tests after 15 days of treatments with this nitroxide. Within this time interval, they found that tempol caused a decrease in oxidative stress, an improved sensitivity to insulin, and a restored function of the D1 and G-protein coupling receptors.

Complications of DM include coronary heart disease, which is currently strongly linked to LVH.⁴ As demonstrated in this study, tempol markedly prevented LVH in diabetic rats, further corroborating a similar effect presented by this nitroxide on LVH using an experimental model of LDL receptor gene knockout (LDLr_{-/-}) mice with a high-fat diet.²⁸ We also demonstrated that metformin (used for treating type 2 DM) decreased LVH and yet had no anti-hyperglycemic effect (data not shown). Previous reports relate the positive effects of metformin on preventing types 1 and 2 DM-associated complications, including decreased levels of AGES/advanced oxidation protein products (AOPPs), oxidative damage, and biochemical parameters, notwithstanding its inability to elicit an anti-hyperglycemic effect on type 1 DM.³⁹

Chronic alterations of the eye in uncontrolled type 1 DM include retinopathy and blindness, among others. In our study, tempol decreased such alterations in diabetic rats, as also reported by Zarling *et al.*⁴⁰; Thaler *et al.*,⁴¹ who evidenced protective effects of tempol on alterations of the eye and proposed the pharmaceutical development of nitroxides that show a potential for treating age-related degeneration and disease.

Regarding the dosages of nitroxides in the present study, these compounds present very low toxicity in vitro and in vivo, having no toxic effects at a dosages of 30 mg/kg/day²⁰; thus, their safe use can be justified. Moreover, in this study, no death related to the treatments with the nitroxides occurred (i.e., all of the tempo or tempol-treated animals survived at the 68th day of experiments). Concerning the metabolism, the most common site where the reduction of nitroxides occurs is in the liver's mitochondrial respiratory chain and the microsomal electron transport system, where glucose administration and mitochondrial density (which is related to ROS production) enhance the activity of these systems by increasing the reduction of nitroxides, which could explain the difference in the results between the evaluated nitroxides and could take into account that the renal use of glucose is independent of insulin.^{20,42,43}

Our results indicate that, for an experimental alloxan-induced type 1 DM, tempo and tempol present anti-hyperglycemic effects, although only tempo ameliorates renal dysfunction by reducing oxidative damage and improves renal filtration with a remarkable reduction in creatinine levels, thus shedding light onto new adjuvant therapies for DM. Tempol ameliorated the heart morphological complications (effect on LVH) resulting from DM. The pleiotropic effects of these nitroxides converge on the final beneficial

role observed: the primary effects of maintaining blood glucose homeostasis and attenuating lipid peroxidation, as evidenced in this study, as well as the effects reported in earlier studies, such as the control of macrovascular and microvascular changes, the control of key metabolic pathways in the development of DM complications, and the local protective effects on renal circulation as well as for preventing oxidative stress-induced organ injury [especially acting by diminishing NADPH oxidase complex-generated ROS, through mechanisms up-stream of this complex and/or by directly scavenging ROS, according previous studies by our group and others^{18,20,44,45}]. Therefore, the beneficial activities of these nitroxides may offer new options for pharmacological interventions in the treatment of diseases with excessive ROS/RNS production, such as what occurs during DM complications. The roles of these nitroxides in humans should be investigated further.

Highlights:

- (1) Nitroxides improve biochemical parameters in rats with diabetes mellitus (DM)
- (2) Tempo prevents DM-associated oxidative stress-induced renal injury
- (3) Tempol abrogates DM-related left ventricular hypertrophy
- (4) Tempol prevents eye, liver and renal injuries

Acknowledgments/Agradecimentos: We would like to thank Prof. Ana Claudia Frota Machado de Melo Lopes for a kind help in the analysis of the histological slides.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação e Ética.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

References / Referências

1. Jabbarpour Z, Shahidi S, Saidijam M, Sarihi A, Hassanzadeh T, Esmaili R. Effect of tempol on the passive avoidance and novel object recognition task in diabetic rats. *Brain Res Bull.* 2014;101:51-6. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.013.
2. Shahidi S, Jabbarpour Z, Saidijam M, Esmaili R, Komaki A, Firouzi NH. The Effects of the Synthetic Antioxidant, Tempol, on Serum Glucose and Lipid Profile of Diabetic and Non-Diabetic Rats. *Avicenna J Med Biochem.* 2016; 4:e31043.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.
4. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al.

- Association Between Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy in a Multi-Ethnic Population. *Am J Cardiol.* 2008;101:1787–91. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.082.
5. Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. The role of advanced glycation end-products (AGEs) in the development of vascular diabetic complications. *Arq. Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:940-50.
 6. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999;48:1-9.
 7. Chowieńczyk PJ, Brett SE, Gopaul NK, Meeking D, Marchetti M, Russell-Jones DL, et al. Oral treatment with an antioxidant (roxofelast) reduces oxidative stress and improves endothelial function in men with type II diabetes. *Diabetologia.* 2000;43:974-7.
 8. Beisswenger PJ, Drummond KS, Nelson RG, Howell SK, Szwegold BS, Mauer M. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes.* 2005;54:3274-81.
 9. Wardle EN. Cellular oxidative processes in relation to renal disease. *Am J Nephrol.* 2005;25:13-22.
 10. Wilcox CS. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4:160-6.
 11. Gill PS, Wilcox CS. NADPH oxidases in the kidney. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8:1597-607.
 12. Lambeth JD. Nox Enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med.* 2007;43:332–47.
 13. Omori K, Ohira T, Uchida Y, Ayilavarapu S, Batista EL Jr, Yagi M, et al. Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. *J Leukoc Biol.* 2008;84:292-301. doi: 10.1189/jlb.1207832.
 14. Tojo T, Ushio-Fukai M, Yamaoka-Tojo M, et al. Role of gp91phox (Nox2)-containing NAD(P)H oxidase in angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Circulation.* 2005;111:2347–2355.
 15. Jones SA, Hancock JT, Jones OT, Neubauer A, Topley N. The expression of NADPH oxidase components in human glomerular mesangial cells: detection of protein and mRNA for p47phox, p67phox, and p22 phox. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1483–91.
 16. Kitada M, Koya D, Sugimoto T, Isono M, Araki S, Kashiwagi A, et al. Translocation of glomerular p47phox and p67phox by protein kinase C-beta activation is required for oxidative stress in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2003;52:2603–14.
 17. Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab J.* 2012;36:255–61.
 18. Soule BP, Hyodo F, Matsumoto K, Simone NL, Cook JA, Krishna MC, et al. The chemistry and biology of nitroxide compounds. *Free Radic Biol Med.* 2007;42:1632-50.
 19. Augusto O, Trindade DF, Linares E, Vaz SM. Cyclic nitroxides inhibit the toxicity of nitric oxide-derived oxidants: mechanisms and implications. *An Acad Bras Cienc.* 2008;80:179-89.
 20. Wilcox CS, Pearlman A. Chemistry and antihypertensive effects of tempol and other nitroxides. *Pharmacol Rev.* 2008;60:418-69.
 21. Samuni AM, Barenholz Y. Site-activity relationship of nitroxide radical's antioxidative effect. *Free Radic. Biol. Med.* 2003;34:177–85.
 22. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *J Biomark.* 2013;2013:378790. doi: 10.1155/2013/378790.
 23. Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Experimental alloxan diabetes-induced: a model for clinical and laboratory studies in rats. *Acta Cir Bras.* 2003;18:132-42.
 24. Jones B, Roberts PJ, Faubion WA, Kominami E, Gores GJ. Cystatin A expression reduces bile salt-induced apoptosis in a rat hepatoma cell line. *Am J Physiol.* 1998;275:G723–30.
 25. AOAC-Association of Official Analytical Chemists, Official Methods of Analysis. 16 ed. Washington: AOAC; 1997.
 26. Winterbourn CC, Gutteridge JM, Halliwell B. Doxorubicin-dependent lipid peroxidation at low partial pressures of O₂. *J Free Radic Biol Med.* 1985;1:43-9.
 27. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72:248–54.
 28. Gonçalves ICV, Cerdeira CD, Camara EP, Dias Garcia JA, Ribeiro Pereira LM, Bessa Veloso SR, et al. Tempol improves lipid profile and prevents left ventricular hypertrophy in LDL receptor gene knockout (LDLr^{-/-}) mice on a high-fat diet. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:629-38. doi: 10.1016/j.repc.2017.02.014.
 29. Alpert E, Altman H, Totary H, Gruzman A, Barnea D, Barash V, et al. 4-Hydroxy tempol-induced impairment of mitochondrial function and augmentation of glucose transport in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:1985–95.
 30. Erbis H, Aykotab MR, Ozturkc B, Kabay B, Sungurtekin U, Ozden A, et al. Effects of Tempol on Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis Model in Rats. *J Invest Surg.* 2015;28:268-75. doi: 10.3109/08941939.2015.1037942.
 31. Zou MH, Li H, He C, Lin M, Lyons TJ, Xie Z. Tyrosine nitration of prostacyclin synthase is associated with enhanced retinal cell apoptosis in diabetes. *Am J Pathol.* 2011;179:2835-44. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.08.041.
 32. Jackson TC, Mi Z, Jackson EK. Modulation of Cyclic AMP Production by Signal Transduction Pathways in Preglomerular Microvessels and Microvascular Smooth Muscle Cells. *J Pharmacol Exp Therap.* 2004;310:349–58.
 33. Ergin B, Bezemer R, Kandil A, Demirci-Tansel C, Ince C. TEMPOL has limited protective effects on renal oxygenation and hemodynamics but reduces kidney damage and inflammation in a rat model of renal ischemia/reperfusion by aortic clamping. *J Clin Transl Res.* 2015;1:1-13.
 34. Camacho E, Israel A. Effect of Tempol and Apocynin on Rat Kidney Antioxidant Enzyme Activities in an Experimental Model of Preeclampsia. *J Pharm Biol.* 2015;5:185-93.
 35. Ding W, Wang B, Zhang M, Gu Y. Tempol, a Superoxide Dismutase-Mimetic Drug, Ameliorates Progression of Renal Disease in CKD Mice. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36:2170-82.
 36. Katsuda Y, Ohta T, Miyajima K, et al. Diabetic complications in obese type 2 diabetic rat models. *Exp. Anim.* 2014;63:121-32.
 37. Banday AA, Marwaha A, Tallam LS, Lokhandwala MF. Tempol reduces oxidative stress, improves insulin sensitivity, decreases renal dopamine D1 receptor hyperphosphorylation, and restores D1 receptor-G-protein coupling and function in obese Zucker rats. *Diabetes.* 2005;54:2219-26.
 38. Esteghamati A, Eskandari D, Mirmiranpour H, Noshad S, Mousavizadeh M, Hedayati M, et al. Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32:179-85. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.006.
 39. da Silva AR, Cerdeira CD, Brito AR, et al. Green banana pasta diet prevents oxidative damage in liver and kidney and improves biochemical parameters in type 1 diabetic rats. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60:355-366.
 40. Zarling JA, Brunt VE, Vallerga AK, et al. Nitroxide pharmaceutical development for age-related degeneration and disease. *Front Genet.* 2015;6:325.
 41. Thaler S, Fiedorowicz M, Rejdak R, Choragiewicz TJ, Sulejczak D, Stopa P, et al. Neuroprotective effects of tempol on retinal ganglion cells in a partial optic nerve crush rat model with and without iron load. *Exp Eye Res.* 2010;90:254-60. doi: 10.1016/j.exer.2009.10.013.
 42. Tada M, Yokoyama H, Toyoda Y, Ohya H, Ogata T, Kamada H. In vivo ESR study on hepatic reduction of a nitroxide radical after administration of glucose in rats. *IUBMB Life.* 2001;51:45-8.
 43. Israeli A, Patt M, Oron M, Samuni A, Kohen R, Goldstein S. Kinetics and mechanism of the comproportionation reaction between oxoammonium cation and the hydroxylamine derived from cyclic nitroxides. *Free Radic Biol Med.* 2005;38:317-24.
 44. Santos GB, Ribeiro AC, Lima SN, Trostchansky A, Cerdeira CD, Brigagão MR. Nitroxide Tempol down-regulates kinase activities associated with NADPH oxidase function in phagocytic cells and potentially decreases their fungicidal response. *Chem Biol Interact.* 2018;279:203-9. doi: 10.1016/j.cbi.2017.11.016.
 45. Santos GB, Gonzalez-Perilli L, Mastrogiovanni M, Aicardo A, Cerdeira CD, Trostchansky A, et al. Nitroxide 4-Hydroxy-2,2',6,6'-tetramethylpiperidine 1-oxyl (Tempol) inhibits the reductase activity of protein disulfide isomerase via covalent binding to the Cys400 residue on CXXC redox motif at the a' active site. *Chemico-Biological Interactions.* 2017;272:117-24.



Artigo Original

Cetoacidose Diabética: Características de Admissão em Medicina Intensiva



Helena Santos Gonçalves ^{a*}, João Paulo Carvalho ^b, Ana Filipa Rebelo ^a, Nelson Barros ^b, Anabela Santos ^b, Francisco Esteves ^b

^a Serviço de Medicina Interna / Centro hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

^b Serviço de Medicina Intensiva / Centro hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-04-16

Accepted/Aceite: 2019-06-18

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cetoacidose Diabética

Cuidados Críticos

Unidades de Cuidados Intensivos

Keywords:

Critical Care

Diabetic Ketoacidosis

Intensive Care Units

R E S U M O

Introdução: A cetoacidose diabética (CAD) caracteriza-se pela presença de hiperglicemia, associada a acidose metabólica e aumento da concentração de corpos cetónicos. Apesar da sua gravidade clínica, a mortalidade e tempo de internamento associados são baixos. Este trabalho tem por objetivo avaliar as características clínicas dos doentes admitidos em Serviço de Medicina Intensiva (SMI) por CAD.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes admitidos em SMI entre 2010 e 2017 com diagnóstico de cetoacidose diabética. Foram recolhidas variáveis relativas à história pregressa de diabetes *mellitus* (DM), caracterização da CAD e internamento em SMI.

Resultados: Foram incluídos um total de 53 doentes, com 52,8% do sexo feminino e uma média de idades de $41,04 \pm 14,18$ anos. A maioria tinha diagnóstico de DM tipo 1 (52,8%, n= 28). Em relação à terapêutica, o uso exclusivo de insulina foi a modalidade mais frequente (67,9%, n= 36). A maioria dos doentes, 73,6% (n= 39), foi admitida por CAD grave, 18,9% (n= 19) por CAD moderada e 7,5% (n= 4) por CAD ligeira. O motivo mais frequente de descompensação foi o incumprimento terapêutico (32,1%, n= 17). A mediana da demora de admissão a SMI foi de quatro horas, de internamento em SMI foi de dois dias e internamento hospitalar de 6 dias. Apenas 17% dos doentes (n= 9) foram admitidos em nível 3C de cuidados intensivos. A mediana do SOFA à admissão foi de 1,0 e à alta de 0,0; mediana de APACHE II de 12, de SAPS II de 27 e de SAPS III de 42,5. Estabeleceu-se uma relação positiva e estatisticamente significativa entre o número de dias de internamento em SMI e as variáveis APACHE II, SAPS II, SAPS III e SOFA.

Conclusão: A maioria dos doentes deste estudo tinha DM tipo 1 e a CAD grave foi o diagnóstico mais comum. Apresenta índices de gravidade baixos, rara necessidade de técnicas de suporte invasivo de órgão e tempo de estadia curto em SMI. Os autores concluem que na sua maioria foram admitidos em SMI não só pela gravidade clínica, mas também pela disponibilidade de local com melhores condições de monitorização e tratamento.

Diabetic Ketoacidosis: Characteristics of Admission in Intensive Care

A B S T R A C T

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DK) is characterized by the presence of hyperglycemia associated with metabolic acidosis and increased concentration of ketone bodies. Despite its clinical severity, the associated mortality and hospitalization time are low. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) by DK.

Methods: Retrospective study on patients admitted to ICU between 2010 and 2017 with diagnosis of

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: helenasantosgoncalves@gmail.com (Helena Gonçalves)

Serviço de Medicina Interna - Hospital de Vila Real

Avenida da Noruega, 5000 Vila Real, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190014>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DK. We collected variables related to the previous history of diabetes mellitus (DM), characterization of DK and hospitalization in ICU.

Results: A total of 53 patients were included, with 52.8% females and a mean age of 41.04 ± 14.18 years. The majority had a diagnosis of type 1 DM (52.8%, $n=28$). Regarding the treatment modalities, most patients were exclusively on insulin (67.9%, $n=36$). Most patients, 73.6% ($n=39$), were admitted for severe DK, 18.9% ($n=19$) for moderate DK and 7.5% ($n=4$) for mild DK. The most frequent reason for decompensation was therapeutic non-compliance (32.1%, $n=17$). The median admission delay to ICU care was of 4 hours, and median ICU and hospital stays were of 2 and 6 days, respectively. Only 17% of patients ($n=9$) were admitted to level 3C of intensive care. In what concerns the median severity scores at admission, we have obtained a SOFA of 1.0, APACHE II of 12, SAPS II of 27 and SAPS III of 42.5. There was a positive and statistically significant relationship between the number of days of hospitalization in ICU and the variables APACHE II, SAPS II, SAPS III and SOFA.

Conclusion: The majority of the patients that enrolled in this study had type 1 DM and severe DK was the most common diagnosis. They had low severity indices, a rare need for invasive organ support techniques and short stay in ICU. The authors conclude that most of them were admitted to ICU not just because of clinical severity, but also because of the availability of a place with better conditions for monitoring and treatment.

Introdução

O doente com cetoacidose diabética (CAD) apresenta hiperglicemia, associada a acidoose metabólica e aumento da concentração de corpos cetónicos.¹

A abordagem desta emergência médica implica a utilização de várias perfusões (insulina, fluidoterapia) e controlo glicémico e iónico frequentes.² As unidades de cuidados intensivos (UCI) são muitas vezes local de admissão destes doentes, dada a sua capacidade para vigiar e tratar de forma intensiva doentes com insuficiência aguda de um determinado órgão ou sistema.³ Consoante a gravidade que apresentam, os doentes são colocados em níveis diferentes de cuidados: nível 1C, 2C e 3C, que correspondem a níveis de prestação de cuidados progressivamente mais diferenciados.³

Apesar da gravidade clínica, a mortalidade associada a CAD é baixa, e o tempo de internamento em Serviço de Medicina Intensiva (SMI) é curto.⁴ Neste contexto, alguns autores estabeleceram que a admissão destes doentes em serviços desta tipologia pode ser minimizada, reduzindo os custos associados e a sua potencial sobrelocação.⁵ Com base nesta premissa vários autores tentaram aplicar/criar escalas e modelos preditores de gravidade e mortalidade de forma a prever a necessidade de admissão em ambiente de SMI e avaliaram a utilização de unidades de internamento de curta duração em regime de urgência para abordar doentes admitidos por CAD.⁴⁻⁷

Em 2015, a prevalência de diabetes *mellitus* (DM) na população adulta portuguesa era de 13,3%, e 5% dos internamentos por descompensação diabética eram atribuídos a cetoacidose diabética.⁸ Sabe-se que o número de internamentos por CAD em Portugal tem vindo a diminuir ao longo dos anos, mas não existem estudos sobre as características destes internamentos em regime de medicina intensiva, assim como da mortalidade associada.⁸

Este trabalho tem por objetivo analisar as características clínicas que determinaram o internamento por cetoacidose diabética em SMI e identificar variáveis que possam ajudar a prever a necessidade de cuidados menos ou mais diferenciados.

Métodos

Estudo retrospectivo, realizado na Unidade Hospitalar de Vila Real do Centro hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro - CHTMAD (Hospital Central Grupo D, dotado de Urgência Polivalente, Centro de Trauma). Foram estudados os diagnósticos de todos os doentes admitidos no Serviço de Medicina Intensiva

(SMI) do Hospital de Vila Real num período de 8 anos (entre 2010 e 2017) e, entre estes, foram selecionados os doentes com diagnóstico principal ou secundário de cetoacidose diabética. Apenas doentes com mais de 18 anos foram incluídos no estudo. Foram avaliadas variáveis demográficas (idade, sexo), variáveis referentes à diabetes *mellitus* (“duração da diabetes”, classificação da DM, medicação hipoglicemiante e hemoglobina A1c à admissão e presença de complicações micro e macrovasculares) e variáveis associadas à cetoacidose diabética (gravidade e motivo de descompensação). Relativamente à estadia em SMI foi notificado o nível de cuidados (Nível 2C e 3C),³ a demora média até à admissão (horas) e dias de internamento, necessidade de técnicas invasivas e cálculo dos índices de gravidade pelo SAPS (*simplified acute physiology score*) II e III, APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) e de disfunção orgânica pelo SOFA (*sequential organ failure assessment*) (à admissão e alta). Foram também registados os dias de internamento hospitalar e o destino do doente após a alta de SMI. Relativamente às lesões de órgão alvo secundárias à diabetes *mellitus* considerou-se que o doente tinha patologia se houvesse registo fidedigno dessa complicação no seu processo clínico (nefropatia diabética: documentada em consulta e/ou presença de taxa de excreção de albumina > 30 mg/24h ou > 30 mg/mg creatinina em urina ocasional⁹; retinopatia diabética: documentada em consulta de oftalmologia e/ou informação fidedigna de fotocoagulação a laser ou hemovítreo; neuropatia diabética, cardiopatia isquémica, doença arterial periférica e doença cerebrovascular: documentada de forma fidedigna no processo clínico). No tipo de diabetes *mellitus* foi admitida a classificação da nota de alta de SMI, internamento e/ou da consulta registados no processo clínico.

A cetoacidose diabética foi classificada consoante os dados analíticos de admissão à urgência, classificando-se em grave ($\text{pH} < 7,0$; $\text{HCO}_3 < 10$ mEq/L; presença de corpos cetónicos na urina; gap aniónico > 12 , clínica de estupor/coma), moderada ($\text{pH} 7,0-7,24$; $\text{HCO}_3 10-15$ mEq/L; presença de corpos cetónicos na urina; gap aniónico > 12 , clínica de sonolência/individuo alerta) e ligeiro ($\text{pH} 7,25-7,3$; $\text{HCO}_3 15-18$ mEq/L; presença de corpos cetónicos na urina; gap aniónico > 10 , estado de alerta).¹ Quando o doente apresentava características mistas, foi considerado o critério que correspondesse à classificação mais grave.

Os motivos de descompensação documentados foram os considerados na nota de alta do serviço de Medicina Intensiva. Relativamente à infeção, foi considerada motivo de descompensação quando fidedignamente documentada (foco identificado e/ou isolamento

de microorganismo em produtos biológicos), sendo que nos casos em que o diagnóstico foi de presunção/não confirmado, e não foi identificado outro motivo, este foi considerado indeterminado.

Todas as restantes variáveis foram obtidas através da consulta do processo clínico do doente e da documentação clínica do SMI. Em relação à necessidade de técnica dialítica considerou-se que, doentes que estavam em programa prévio de diálise mas que necessitaram de alteração de programa / técnica devido ao quadro agudo, tiveram necessidade de técnica dialítica urgente.

Os dados foram analisados utilizando o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* versão 24.0.0), realizando-se uma primeira análise descritiva, de frequências e da normalidade das variáveis (teste Kolmogorov-Smirnov), seguida de uma avaliação da correlação entre variáveis contínuas utilizando os testes de Spearman, e variáveis ordinais, categóricas e contínuas utilizando o teste da mediana.

Resultados

Foram incluídos 53 doentes, sendo que 52,8% eram do sexo feminino (n= 28), com média de idades de $41,04 \pm 14,18$ anos (Tabela 1). A mediana de “duração da diabetes” foi de $9 \pm 15,75$ anos, sendo que 5 doentes apresentavam um diagnóstico inaugural (Tabelas 1 e 2). Relativamente à classificação da diabetes *mellitus*,

Tabela 1. Variáveis demográficas e caracterização dos doentes com diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*

| | | |
|---|--------------|-------------|
| Idade (anos, média \pm DP ¹) | 41,04 | $\pm 14,18$ |
| Sexo | | |
| Feminino | 28 | (52,8%) |
| Masculino | 25 | (47,2%) |
| Duração da diabetes (anos; mediana, AIQ ²) | 9,0 | (15,75) |
| Hb A1c³ (%; média \pm DP) | 11,1 | $\pm 2,17$ |
| Tipo de diabetes | | |
| Tipo 1 | 28 | (53,8 %) |
| Tipo 2 | 8 | (15,1%) |
| LADA ⁴ | 2 | (3,8%) |
| Não filiado | 13 | (24,5%) |
| Secundária a corticoterapia | 1 | (1,9%) |
| Pós pancreatemia | 1 | (1,9%) |
| Lesões de órgão-alvo | | |
| Nefropatia | 33 | (17%) |
| Neuropatia | 5 | (1,9%) |
| Retinopatia | 38 | (32,1%) |
| Doença cerebrovascular | 16 | (7,5%) |
| Doença cardíaca isquémica | 12 | (3,8%) |
| Doença arterial periférica | 10 | (1,9%) |
| Terapêutica hipoglicemiante | | |
| Apenas insulina | 36 | (67,9%) |
| Insulina e antidiabéticos orais | 7 | (13,2 %) |
| Apenas antidiabéticos orais | 4 | (7,5%) |
| Sem medicação | 6 | (11,3%) |
| Total | n= 53 | |

¹ desvio-padrão; ² amplitude interquartil; ³ hemoglobina A1c à admissão no SMI. ⁴ *latent autoimmune diabetes of adults*

Tabela 2. Classificação CAD e motivos de descompensação.

| Classificação de cetoacidose diabética (CAD) | | |
|---|--------------|----------|
| Grave | 39 | (73,6%) |
| Moderada | 10 | (18,9%) |
| Ligeira | 4 | (7,5%) |
| Motivo de descompensação | | |
| Incumprimento terapêutico | 17 | (32,1 %) |
| Indeterminado | 16 | (30,2%) |
| Infeção | 6 | (11,3%) |
| Infeção e incumprimento terapêutico | 5 | (9,4%) |
| Respiratória | 6 | (11,3%) |
| Pele e tecidos moles | 4 | (7,5%) |
| Urinária | 1 | (1,9%) |
| Diagnóstico inaugural | 5 | (9,4%) |
| Síndrome coronário agudo | 1 | (1,9%) |
| Pós cirurgia | 1 | (1,9%) |
| Corticoterapia | 1 | (1,9%) |
| Pancreatite aguda | 1 | (1,9%) |
| Total | n= 53 | |

52,8% (n= 28) dos doentes estavam classificados como tipo 1, 24,5% (n= 13) não estavam filiados e 15,1% (n= 8) tinham diabetes *mellitus* tipo 2 (Tabela 1). Entre os doentes com DM tipo 2, 4 apresentavam doseamento de peptídeo C, dos quais 3 apresentavam défice (n= 3). Quanto à terapêutica hipoglicemiante prévia à admissão, 67,9% (n= 36) estavam apenas sob insulino-terapia, 13,2% (n= 7) sob terapêutica mista (insulino-terapia e antidiabéticos orais), 11,3% (n= 6) não estavam sob qualquer medicação e 7,5% (n=4) estavam sob antidiabéticos orais (Tabela 1). No grupo com diagnóstico de DM tipo 1 e LADA (*latent autoimmune diabetes of the adult*), 86,2% (n= 25) estavam sob tratamento com insulino-terapia basal/bólus (n= 29). Três doentes com DM tipo 1 estavam também sob antidiabéticos orais (um sob inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2; um sob inibidores da dipeptidil peptidase 4, e um sob metformina + inibidores da dipeptidil peptidase 4). A média de hemoglobina A1c à admissão hospitalar foi de 11,1% (Tabela 1). Ao analisarmos as lesões de órgão alvo verificamos que a retinopatia diabética foi a complicação microvascular mais frequentemente descrita (32,1%, n= 17) e a neuropatia a menos frequente (1,9%, n= 1). Dentro das complicações macrovasculares, a doença cerebrovascular foi a mais frequente (7,5%, n= 4) (Tabela 1).

A maioria dos doentes, 73,6% (n= 39), foram admitidos por CAD grave, 18,9% (n= 19) por CAD moderada e 7,5% (n= 4) por CAD ligeira (Tabela 2). O motivo mais frequente de descompensação foi o incumprimento terapêutico (32,1%, n= 17) e em 30,2% dos casos (n= 16) o motivo não foi apurado (“indeterminado”); a infeção, associada, ou não, a incumprimento terapêutico, foi também um motivo frequente (9,4% e 11,3%, respetivamente) (Tabela 2). As infeções respiratórias e da pele foram as mais frequentemente diagnosticadas (11,3% e 7,5%, respetivamente, Tabela 2). Entre os doentes com DM tipo 1, as causas mais frequente de descompensação foram “indeterminado” (n= 10) e “incumprimento terapêutico” (n= 9); nos doentes com DM tipo 2 foi o “incumprimento terapêutico” (n= 3), e no grupo “não filiado” verifica-se a mesma percentagem de doentes com diagnóstico inaugural (n= 4) e de motivo “indeterminado” (n= 4).

A mediana da demora de admissão a SMI foi de 4 (AIQ= 6 horas), de internamento em SMI foi de 2 dias (IQR= 1 dia) e hospitalar foi de 6 ± 5 dias. Relativamente aos dias de SMI, a demora em nível 2C foi de 2,0 (IQR= 1 dia) e nível 3C foi de 7 (IQR= 4 dias). O maior número de admissões em SMI ocorreu em 2012 (20,8%, n= 11) e 2017 (18,9%, n= 10), e entre 2012 e 2016 nenhum doente foi admitido a nível 3C. Um total de 9 doentes (17%) foram admitidos em nível 3C. Quanto à necessidade de suporte de função de órgão, 15,1% (n= 6) dos doentes necessitaram de ventilação mecânica invasiva, 7,5% (n= 4) de ventilação não invasiva e 5,7% (n= 3) de técnica dialítica urgente.

Relativamente à avaliação da disfunção orgânica verificou-se um SOFA à admissão com mediana ± IQR de 1,0 ± 3 e à data de alta de 0,0 ± 2, e nos índices de gravidade o APACHE II com mediana ± IQR de 12,0 ± 11,25, SAPS II de 27,00 ± 13,75 e o SAPS III de 42,5 ± 11,75 (Tabela 3). O coeficiente de correlação Spearman mostrou uma relação positiva e estatisticamente significativa entre o número de dias de internamento em SMI e as variáveis APACHE II (0,436, $p= 0,001$), SAPS II (0,348, $p= 0,012$), SAPS III (0,456, $p= 0,001$), SOFA admissão (0,478, $p= 0,00$) e SOFA alta (0,490, $p= 0,00$) (Tabela 3). Os mesmos testes estatísticos não mostraram relação estatisticamente significativa entre esta variável e a idade (0,172, $p= 0,218$) ou a demora de admissão a SMI (0,147, $p= 0,299$).

Tabela 3. Coeficientes de gravidade e correlação com tempo de internamento

| Índices de gravidade | Mediana (AIQ) | Relação Tempo de internamento em SMI - Índices de gravidade ¹ |
|----------------------|---------------|--|
| SOFA | | |
| Admissão | 1,0 (3) | 0,478 ($p= 0,00$)* |
| Alta | 0,0 (2) | 0,490 ($p= 0,00$)* |
| APACHE II | 12,00 (11,25) | 0,436 ($p= 0,001$)* |
| SAPS II | 27,0 (13,75) | 0,348 ($p= 0,012$)* |
| SAPS III | 42,5 (11,75) | 0,456 ($p= 0,001$)* |

¹ Após cálculo do coeficiente de Spearman; * $p < 0,05$.

Em relação à classificação da DM, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre os vários grupos em relação aos dias de internamento em SMI (teste da mediana: $p= 0,03$). Esta variação deve-se ao facto dos doentes com DM tipo 2 apresentarem, de forma estatisticamente significativa, estadias em SMI mais prolongadas que os doentes com DM tipo 1 ($p= 0,016$) e o grupo “Não filiado” ($p= 0,04$).

Ocorreram três óbitos (5,7%) durante a permanência em SMI e apenas um doente faleceu em regime de enfermaria convencional após alta de SMI (por sépsis secundária a infeção de tecidos moles - taxa de mortalidade oculta: 3,7%). A maioria dos doentes teve alta para uma enfermaria convencional (n= 41, 77,3%) e 17% (n= 9) tiveram alta diretamente para o domicílio.

Discussão

Este grupo de doentes não apresenta predomínio de sexo, é maioritariamente portador de diabetes *mellitus* tipo 1 e a cetoacidose diabética grave foi o diagnóstico mais frequente à admissão. Apresenta índices de gravidade baixos, rara necessidade de técnicas de suporte invasivo de órgão e demora de internamento curta em SMI.

Relativamente à idade média e duração da diabetes, a *cohort* apresentada é similar a outros estudos, que em geral descrevem do-

entes jovens, com DM tipo 1 e, em média, com mais de dez anos de doença.^{5,10} Azevedo *et al*, relatam um grupo de pacientes com menor duração de doença, mas com um número considerável de complicações vasculares e um valor de hemoglobina A1c mais alto à admissão.¹¹ No presente estudo, também verificamos uma hemoglobina A1c alta, mas um número reduzido de complicações vasculares. O reduzido número de complicações vasculares pode dever-se quer à omissão de dados no processo clínico, quer ao défice de rastreios; esta é uma observação também relatada por outros autores portugueses nos seus trabalhos sobre diabetes *mellitus*.¹²

O erro/incumprimento terapêutico é o motivo desencadeante de CAD mais frequente na literatura (20% a 50% dos casos), seguindo-se a infeção (14% - 59%).^{5,11,13} Estes dados são concordantes com o nosso estudo excepto na infeção, devido ao número considerável de doentes com fator desencadeante não esclarecido (“indeterminado”). Não obstante, o número de casos de infeção é relevante (20,8%), sendo o foco respiratório o mais frequente, de forma similar ao que relatam Guisado-Vasco P *et al*.¹⁰ Admitimos que a restrição aos critérios diagnósticos de infeção (descritos nos métodos) possa estar na origem do desacordo com a literatura.

As recomendações atuais para o tratamento da diabetes autoimune (tipo 1 e LADA) referem que estes devem ser tratados com esquemas de insulina lenta e rápida (“basal/bólus”), de forma a reduzir o risco de cetoacidose, e não aconselham a introdução de antidiabéticos orais.¹⁴ Neste estudo, verificamos que a maioria destes doentes estava sob o tratamento recomendado, e que apenas um número escasso estava sob antidiabéticos orais. Assim, neste grupo, em relação ao tipo de tratamento instituído, o risco de CAD não estava aumentado. Em relação aos doentes com DM tipo 2 o défice de peptídeo C pode funcionar como preditor de maior necessidade de insulina, e conseqüentemente, maior risco de CAD.¹⁵ No grupo de doentes observados, apenas pequeno número apresentava défice deste peptídeo.

Os estudos publicados mostram que o internamento de doentes com CAD é relativamente curto, com permanência média em cuidados intensivos de 1 a 2 dias, e hospitalar de 3 a 8 dias,^{5,10,11,13} de forma similar aos nossos resultados. Freire *et al* concluíram no seu trabalho que os doentes cuja causa de descompensação foi a baixa *compliance* terapêutica, tiveram um tempo de internamento significativamente menor.¹³ Tendo em conta que este também foi o motivo mais frequente de descompensação no nosso estudo, os autores consideram que este dado pode ter influenciado os resultados observados. Esta apreciação pode também explicar as diferenças de tempo de internamento entre os tipos de diabetes *mellitus*, pois um dos motivos mais frequentes entre os doentes com DM tipo 1 foi o incumprimento terapêutico. Por outro lado, os doentes com DM tipo 2 são habitualmente menos jovens e com mais doença cardiovascular estabelecida, o que também pode explicar o tempo de internamento mais prolongado.^{16,17}

Zhou *et al* estudaram estratégias de aproximação de doentes com CAD a SMI, utilizando aquilo a que chamou de unidades de curta duração.⁵ Estes autores verificaram uma redução significativa da demora de admissão a SMI e do tempo de internamento, em relação à admissão convencional.⁵ Com base nestes achados, defendem que a abordagem destes doentes nestas unidades podem reduzir os riscos e custos associados a internamentos mais prolongados em enfermarias de medicina intensiva. No nosso estudo, os anos de 2012 e 2017 registaram o maior número de admissões e correspondem aos anos da abertura de camas nível 2C e da tutela da sala de emergência pelo SMI, respectivamente. Os autores pressupõem que estes dois factores permitiram um contacto mais célere com o SMI e a disponibilidade mais precoce de um local

mais adequado para admissão, o que pode ter justificado o maior número de internamentos em nível 2C e a redução em nível 3C. Não obstante, os autores reconhecem a ausência de significância estatística em relação à correlação destes dados como um fator limitador para validar este pressuposto.

A avaliação da gravidade e prognóstico dos doentes admitidos em SMI pode ser feita através da utilização de índices de gravidade^{18,19} como o APACHE II, SAPS II e III, e SOFA. Os três primeiros têm por intuito prever a probabilidade de risco de morte à admissão, enquanto o terceiro avalia a disfunção de órgãos.¹⁹ O APACHE II apresenta uma pontuação máxima de 71 pontos, sendo que a partir dos 35 pontos o risco de mortalidade é de 80%; por sua vez, o SAPS II varia entre 0 e 163 pontos e SAPS III entre 0 e 217 pontos, em ambos: quanto maior a pontuação, maior o risco de morte.¹⁹⁻²² O índice SOFA varia entre 0 e 24 pontos: quanto maior a pontuação, maior a gravidade das disfunções.²¹

Neste estudo encontramos doentes com valores de APACHE II e SAPS III baixos, indicando assim baixo risco de morte hospitalar, e SOFA, à admissão e alta, também baixos. Estes dados, demonstram tratar-se de doentes com baixo risco de mortalidade e pouca disfunção orgânica, tal como já descrito por outros autores.^{5,11,13} Verificou-se também uma relação concordante entre o número de dias de internamento em SMI e os vários índices. Vincent e Moreno fazem várias ressalvas à utilização e interpretação destas escalas, tais como o facto de na sua maioria terem sido testadas em grupos de áreas geográficas restritas e desenhadas para grupos “mistos” de doentes, pelo que a sua aplicação em subgrupos é questionável.¹⁹ Por outro lado, a maioria destes índices foram validados em doentes de nível 3C,^{18,19} enquanto a maioria dos doentes deste estudo foram admitidos em nível 2C. Safari S *et al* utilizaram o índice APACHE II em doentes com CAD e sem CAD admitidos ao serviço de urgência, e evidenciaram que este não é apropriado para prever a evolução de doentes com CAD.²³ Tendo estes dados em consideração, os autores postulam que estes índices podem integrar uma lista de critérios que prevejam a necessidade de admissão destes doentes a SMI mas não deverão ser usados de forma isolada.

Relativamente à necessidade de técnicas de suporte de órgão, os dados da literatura são díspares. Zhou *et al* verificaram que apenas doentes com internamentos prolongados em SMI necessitavam de ventilação mecânica, e apenas doentes em programa prévio de diálise foram submetidos a técnica de substituição renal.⁵ Por sua vez, Azevedo *et al* descreveram um total de 39% de doentes submetidos a ventilação mecânica e 12% a técnica de substituição renal.¹¹ No entanto, há a referir que os autores descrevem populações distintas, com o primeiro estudo a incidir sobre uma população mais jovem, com diagnóstico mais frequente de diabetes tipo 1 e com índices de gravidade mais baixos. No nosso estudo a população apresentada é mais próxima à descrita por Zhou *et al* - baixa necessidade de suporte ventilatório e de técnicas de substituição da função renal⁵ (é de salientar que apenas a necessidade urgente da técnica foi considerada, sem incluir os doentes com diálise crónica).

Na literatura estão descritas taxas de mortalidade associadas à CAD que variam de 0 a 13,2%.^{6,11,13,24} No nosso estudo a taxa de mortalidade foi baixa, quer em SMI, quer em enfermaria convencional. Estes dados são concordantes com os valores determinados para os índices de gravidade, previamente comentados. Verificamos ainda que uma percentagem considerável de doentes teve alta diretamente para o domicílio (17%), mas mais baixa que o previamente documentado (78%).¹¹ A possibilidade de alta para o domicílio, sem internamento em enfermaria convencional,

leva-nos a refletir sobre a possível sobrevalorização da gravidade destes doentes.

Conclusão

A maioria dos doentes admitidos apresentava baixo risco de mortalidade, com baixa necessidade de suporte invasivo de órgão, e por isso, mais frequentemente admitidos em SMI nível 2C. Os autores têm a convicção que a maioria destes doentes foram admitidos em SMI não pela gravidade clínica, mas pela disponibilidade de local com melhores condições de monitorização e tratamento. Os autores consideram oportuna e útil a criação de índices de estratificação de gravidade específicos para doentes com CAD, permitindo uma alocação mais eficiente destes, ajustada ao nível de cuidados/suporte necessário.

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 pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia 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.

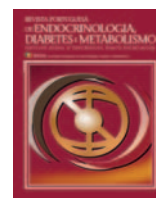
Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

References / Referências

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43.
2. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Martensson J, Bellomo R, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Front Endocrinol*. 2017;8:106. doi: 10.3389/fendo.2017.00106
3. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;37:270-6. doi: 10.1016/j.jccr.2016.07.015.
4. Mendez Y, Surani S, Varon J. Diabetic ketoacidosis: Treatment in the intensive care unit or general medical/surgical ward? *World J Diabetes*. 2017;8:40-4. doi: 10.4239/wjd.v8.i2.40.

5. Zhou VL, Shofer FS, Desai NG, Lorincz IS, Mull NK, Adler DH, et al. Predictors of Short Intensive Care Unit Stay for Patients with Diabetic Ketoacidosis Using a Novel Emergency Department-Based Resuscitation and Critical Care Unit. *J Emerg Med.* 2019;56:127-34. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.09.048.
6. Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, Zacharos ID, Mitromaras AG, Matorantonakis SE, et al. A mortality prediction model in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol.* 2002;57:595-601.
7. Marinac JS, Mesa L. Using a severity of illness scoring system to assess intensive care unit admissions for diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med.* 2000;28:2238-41.
8. Diabetologia SPd. *Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015.* Lisboa: Observatório Nacional da Diabetes;2016.
9. Direção Geral de Saúde. Norma nº 005/2011 de 31/01/2011: Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética. Lisboa: DGS; 2012.
10. Guisado-Vasco P, Cano-Megias M, Carrasco-de la Fuente M, Corres-Gonzalez J, Matei AM, Gonzalez-Albarran O. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:277-84. doi: 10.1016/j.endonu.2015.02.003.
11. Azevedo LC, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *J Crit Care.* 2014;29:971-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.034
12. Sara Vieira Silva IsF, Ana Rita Cruz, Miguel Ricardo, Claudia Pereira, Rute Alves, João Araújo Correia. Auditoria clínica ao tratamento da Diabetes mellitus num serviço de Medicina Interna – O internamento como janela de oportunidade. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2015;10:141-6.
13. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2002;17:207-11.
14. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
15. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:475-87.
16. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37:2843-63.
17. Lee SI, Patel M, Jones CM, Narendran P. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:347-74. doi: 10.1177/2040622315598502.
18. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:220-8. doi: 10.4103/0972-5229.130573.
19. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care.* 2010;14:207.
20. ClinCalc.com. Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II calculator to predict hospital mortality [accessed May 2018] Available from: <https://clincalc.com/IcuMortality/SAPSII.aspx> [
21. D Christopher Bouch JPT. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care Pain J.* 2008;8:181-5.
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.
23. Safari S, Rahmani F, Soleimanpour H, Ebrahimi Bakhtavar H, Mehdizadeh Esfanjani R. Can APACHE II Score Predict Diabetic Ketoacidosis in Hyperglycemic Patients Presenting to Emergency Department? *Anesth Pain Med.* 2014;4:e21365.
24. Casado MQ, Izquierdo MA, Onega VM. Perfil de los pacientes ingresados en UCI con cetoacidosis diabética. *Endocrinol Nutrición.* 2007;54.



Artigo Original

Radioactive Iodine for the Treatment of Graves Disease in Paediatric Age: The Experience of a Tertiary Centre and Literature Review



Nuno Vicente ^{a,*}, Luís Cardoso ^a, Joana Serra Caetano ^b, Rita Cardoso ^b, Isabel Dinis ^b, Gracinda Costa ^c, Luísa Barros ^a, Francisco Carrilho ^a, Alice Mirante ^b

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Serviço de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2019-10-06

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Keywords:

Child;

Graves Disease/radiotherapy;

Iodine Radioisotopes/therapeutic use

Palavras-chave:

Criança;

Doença de Graves/radioterapia;

Radioisótopos do Iodo/uso terapêutico

A B S T R A C T

Introduction: Graves' disease affects individuals in paediatric age of all ages and recent epidemiological data point to an increase in its incidence. These data highlight the importance of knowing and differentiating the diverse therapeutic options available. Radioactive iodine (RAI) – in the present context, we refer specifically to iodine-131 (I131) has demonstrated its efficacy in the treatment of hyperthyroidism for more than 70 years. It is commonly used as a second line drug, after failure of anti-thyroid drugs. In this study, the authors describe the experience with RAI in the treatment of children with Graves' disease in a single Portuguese Paediatric centre.

Methods: Retrospective analysis of all cases of children with Graves' disease who were treated with RAI. The goal of treatment was the achievement of hypothyroidism after which, therapy with levothyroxine would be started. The activity of RAI was estimated individually according to RAI glandular uptake at 24 hours and functional thyroid parenchymal mass.

Results: Seven patients with Graves' disease, who relapsed after adequate treatment with anti-thyroid drugs, were treated with RAI. They were all female, with ages ranging from 12.7 to 16.3 years at first treatment (median; inter-quartile range; 13.9; 13.5-15.1 years). Patients received an activity between 203.5 and 555 MBq (5,5-15 mCi), with a median of 370 MBq (10 mCi). Hypothyroidism was achieved after a median period of 6 months. Two patients needed an additional RAI treatment, becoming hypothyroid 1 month later. This results correspond to an efficacy of 71.4% and 100%, after one or two treatments, respectively (85.7% globally). There were no side effects.

Conclusion: RAI was a safe and effective option for the definitive treatment of hyperthyroidism in paediatric Graves' disease.

Terapêutica Ablativa com Iodo Radioativo em Idade Pediátrica: A Experiência de um Hospital Central e Revisão da Literatura

R E S U M O

Introdução: A doença de Graves atinge a população pediátrica em quase todas as faixas etárias e os dados epidemiológicos mais recentes apontam para um aumento da sua incidência. Este dado reforça a necessidade de conhecer, e posicionar entre si, as diversas as opções terapêuticas disponíveis. O iodo radioativo (IRA) – referimos neste contexto especificamente o iodo-131 (I131) – tem demonstrado, desde há mais de 70 anos, grande eficácia no tratamento do hipertireoidismo. É habitualmente usado como fármaco de segunda linha, após falha dos anti-tiroideos de síntese. Neste trabalho, os autores descrevem a experiência de um Hospital Pediátrico Português com o IRA no tratamento de crianças com doença de Graves.

Métodos: Análise retrospectiva de todos os casos de doença de Graves submetidas a tratamento com

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: nunovic@gmail.com (Nuno Vicente)

Centro Hospitalar de Leiria,

Rua das Olhalvas, 2400 Leiria, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao180009>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

IRA. O objetivo do tratamento foi o hipotiroidismo, a partir do qual se iniciaria terapêutica de substituição com levotiroxina. A atividade de I131 foi estimada individualmente tendo em conta a captação glandular de IRA às 24 horas e a massa de parênquima tiroideu funcionante.

Resultados: Sete crianças com doença de Graves que recidivaram após tratamento adequado com anti-tiroideus de síntese, receberam IRA. Eram todas do género feminino, com idades compreendidas entre os 12,7 e os 16,3 anos aquando do primeiro tratamento (mediana; intervalo interquartil: 13,9; 13,5-15,1 anos). Receberam uma atividade que variou entre os 203,5 e 555 MBq (5,5-15 mCi), com uma mediana de 370 MBq (10 mCi). O hipotiroidismo foi atingido, em média, 6 meses após o tratamento. Duas crianças necessitaram de um tratamento adicional com IRA, tendo atingido o hipertiroidismo em cerca de 1 mês. Com estes resultados obteve-se uma eficácia de 71,4% e 100%, após um ou dois tratamentos, respetivamente (eficácia global 85,7%)

Conclusão: IRA foi uma opção segura e eficaz para o tratamento definitivo do hipotiroidismo na doença de Graves em idade pediátrica.

Introduction

Graves' disease is an autoimmune disorder, characterized by anomalous production of autologous antibodies against the TSH receptor (TSH receptor antibodies or TRAbs). The main consequence of this, is the overstimulation of the follicular thyroid cells, leading to an autonomous and uncontrolled synthesis and subsequent release of thyroid hormones into the bloodstream.¹ Graves' disease has an annual incidence rate of 21.4 new cases per 100 000 inhabitants in adults² and is the most frequent cause of thyrotoxicosis. In children, Graves' disease is rarer and accounts for only 1% - 5% of total cases,³ with annual incidence rates across European countries varying between 0.4 and 1.5 per 100 000 inhabitants.⁴ It may be diagnosed at any age, but peaks in adolescence, with estimated incidence rates of 0.1/100 000 person-years in early childhood to 3.0/100 000 in adolescence.⁵ However, a Chinese study reported a trend in increasing incidence of Graves' disease in paediatric age⁶ which renders the management of this disorder increasingly important.

The treatment options in children with Graves' disease are similar to those for adults. Anti-thyroid drugs are usually the first option and paediatricians can choose between carbimazole (when available) and methimazole. Since 2010, propylthiouracil is no longer recommended by the U.S. Food and Drug Administration because of the unacceptable risk of liver damage.⁷ Anti-thyroid drugs can be titrated alone or be administered together with levothyroxine ("block and replace" regimen). While anti-thyroid drugs as first line option for treatment is consensual, remission rates generally do not exceed 20% - 30% after 1-2 years of therapy.⁸ In those cases, a definitive alternative for the resolution of hyperthyroidism is needed. The remaining options are surgery (near total or total thyroidectomy) or radioactive iodine (RAI), with the former being preferred for children younger than 5 years, for large thyroid glands (more than 80 g) and for cases associated with active ophtalmopathy.⁸ Despite being a valuable and effective option, some concerns still exist regarding the risk of future malignancies and that may be the cause why RAI has been avoided in paediatric Graves' disease.

The aim of this study was to evaluate the outcomes of RAI for the treatment of Graves' disease in a single Portuguese paediatric centre.

Methods

Retrospective analysis of all Graves' disease cases diagnosed in patients younger than 18 years, referred for RAI treatment between 2006 and 2015. All patients failed to achieve remission after the first line treatment with methimazole with a "block and replace" regimen. Indications for RAI were persistent hyperthyroidism, a thyroid gland weighing less than 80 g and absence of

active eye disease. The treatment goal was the hypothyroid state, which was then properly corrected with levothyroxine therapy. Methimazole was routinely stopped 1 week prior to RAI and therapeutic activity was estimated individually, using the following formula: Therapeutic activity (MBq) = $(\text{specific activity} \times m \times 100)/u$ (where m is functional parenchymal mass in grams and u is the percentage of RAI glandular uptake at 24 hours). Thyroid size was estimated by ultrasound. All patients and caregivers followed the radiation safety recommendations presented prior to the treatment. Possible adverse effects related to RAI were actively searched in the follow-up visits. Patients were observed every four weeks after treatment and thyroid function tests (TSH, free T4, free T3 and TSH receptor antibodies) were requested on each visit. Indication to start levothyroxine after RAI was a measurement of TSH > 10 mUI/dL in the follow-up visits.

All the statistical analyses were performed with the software Microsoft Excel® 2016.

Results

Seven children, all females, with a median age on the first RAI treatment of 13.9 years, were submitted to RAI therapy in our Hospital. The first treatment was performed in 2010 and the me-

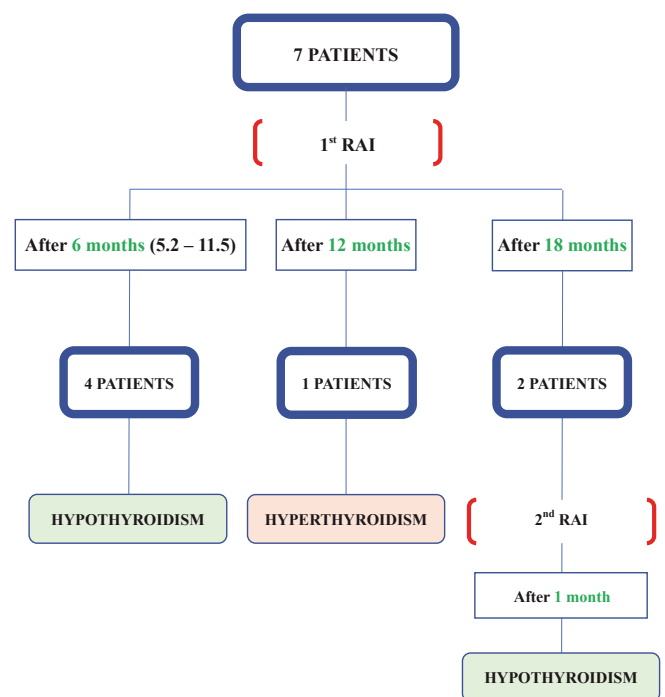


Figure 1. Patients' follow-up after RAI

dian time on methimazole therapy prior to RAI was 41 months. The general characteristics of the patients are shown in Table 1 and a flowchart summarizing the follow-up of the patients is presented in Fig. 1.

Table 1. Summary of characteristics.

| | Median | IQR |
|--|--------|-------------|
| Age of onset of GD (years) | 10.1 | 9.9-10.8 |
| Free T4 before methimazole (ng/dL) | 3.30 | 1.8-5.4 |
| TSH receptor antibodies before methimazole (IU/L) | 11.2 | 3.8-16.3 |
| Duration of methimazole treatment until RAI (months) | 41 | 33-52 |
| TSH before RAI (mIU/mL) | 0.297 | 0.008-3.700 |
| Free T4 before RAI (ng/dL) | 1.0 | 0.9-1.8 |
| TSH receptor antibodies before RAI (IU/L) | 3.60 | 0.46-12.15 |
| Age at 1 st RAI (years) | 13.9 | 13.5-15.1 |
| Activity of 1 st I ¹³¹ (mCi) | 10 | 9-13 |

IQR – interquartile range;

The higher activities seemed to be related to less time to hypothyroidism (Fig. 2). Two patients needed a second RAI treatment and hypothyroidism was achieved 1 month later in both. When comparing the activities of the two groups (single and 2-session), we notice that the activities were lower in the former, 407 MBq vs

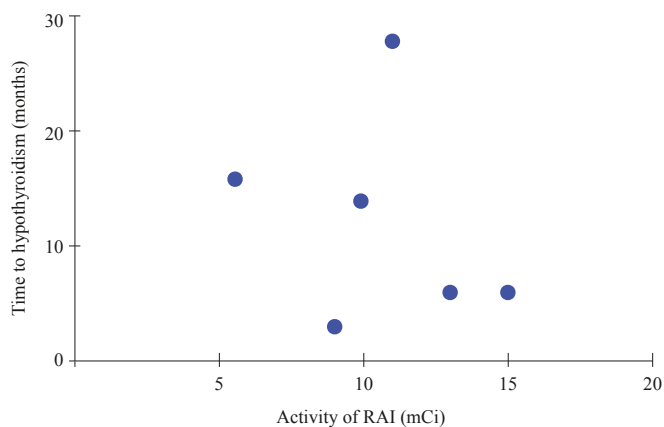


Figure 2. Effect of RAI activity on hypothyroidism

629 MBq (11 vs 17 mCi) – Table 2. One patient remained in hyperthyroidism, with low TSH levels 12 months after RAI, despite being out of methimazole.

Apart from hypothyroidism, which was an intended outcome, no side effects were observed in any of the patients.

Table 2. Comparison of total RAI activity between both groups.

| | Total activity of RAI (mCi) | |
|--------------------|-----------------------------|---------|
| | Median | IQR |
| Single session RAI | 11 | 10-13 |
| Two-sessions RAI | 17 | 15.1-19 |

IQR – interquartile range.

Discussion

The fact that patients in our sample were only female is a consequence of the known predominance of the female gender in Graves' disease³ and to a reduced number of individuals. Despite the decreasing use of the “block and replace” strategy,⁸ the choice of this modality of treatment (which uses higher doses of anti-thyroid drugs) does not carry disadvantages in terms of efficacy.^{9,10} In fact, the option for RAI was perfectly justifiable by the long period in hyperthyroidism (41 months). Recent guidelines recommend RAI or surgery after, at least, 1 or 2 years of treatment with methimazole, if remission is not achieved. These new orientations changed the previous perspective that anti-thyroid drugs could be administered for up to 8-10 years until a definitive alternative could be applied.¹¹ Remarkably, prior to RAI patients had low/low normal TSH and high TSH receptor antibody levels under methimazole (Table 1), which is indicative of absence of control of the hyperthyroidism and Graves' autoimmune activity, respectively, further supporting the option for RAI.

RAI has been used in children with safety for many years. A cohort of 107 patients under 20 years of age, 98 of whom followed for a period of 36 years, showed no evidence of neoplasia.¹² In fact, the greatest concern comes from the fact that after the Chernobyl incident, there was a great number of thyroid malignancies (the majority of the cases were exposed before 1 year of age with increased risk between 0-4 years of age at time of exposure),¹³ leading to some discomfort about this option. However, the risk of thyroid cancer is related to exposure to low/medium levels of external radiation, rather than the higher activities needed for thyroid ablation.¹⁴ Currently, there is a consensus to avoid RAI before the age of 5, due to a higher total body exposure per mCi of RAI exposure when age decreases and also to a theoretical lifetime risk of malignancy³ 4%, when a hypothetical activity of 15 mCi is administered to patients with Graves' disease under 5 years of age.⁸ The patients of the current report were older (median age 13.9 years) when administered the first RAI, in accordance to the guidelines.

As in our report, the main goal of RAI is to administer enough activity to achieve hypothyroidism, because otherwise, the partially irradiated remaining thyroid tissue would be associated to a higher risk of thyroid cancer.¹⁵ Additionally, lower activities also lead to poor remission rates. Some groups administer a fixed dose of I₁₃₁ of approximately 555 MBq (15 mCi),^{16,17} but others calculate it individually according to RAI uptake and thyroid mass, as it was done in our centre. Both options seem legit in terms of efficacy, but the individualized approach enables less activities to be administered, especially if the uptake is high and the thyroid is small.⁸ As we are treating patients of paediatric age, long term safety is a priority and the main outcome of hypothyroidism should be reached with the minimum efficient RAI activity.

It is worth noticing the quickness of establishment of hypothyroidism after the first (6 months) and the second (1 month) RAI sessions – Fig. 1. There was only one patient who did not become hypothyroid after the first RAI, with suppressed TSH, despite normal free T4 and TSH receptor antibodies levels out of medication; this patient will most certainly need a second RAI (not yet programmed). Although it is not presented as a clear line, there seems to be a trend with higher activities leading to less time to hypothyroidism (Fig. 2). This is compliant with the literature, which states that after an adequate RAI dose, hypothyroidism will develop in 6 to 8 weeks.¹⁴

If after a period of 6 months, hyperthyroidism is maintained, then a second RAI treatment is indicated. The patients from our

sample that remained in hyperthyroidism after the first RAI session were offered a second RAI session 18 months after the first, which may have been a little late. In our analysis, the children from the group that received two RAI sessions, were offered more activity than the individuals from the single-RAI group (Table 2), which was not surprising. Indeed, hypothyroidism developed one month later in the two patients of the two RAI sessions group. However, one cannot assume if this was due to the higher activity or due to a second radioactive injury.

The possible side effects are related to RAI mechanism of action. After ingestion, RAI (as well as organic iodine) enters the circulation and is preferentially located in the thyroid, by a mechanism of active transport mediated by the Na⁺/I⁻ symporter (NIS). The entrapment of iodine that usually occurs in order to synthesize thyroid hormones makes it possible for beta radiation emitted from I₁₃₁ to destroy healthy thyrocytes in a path length of 1-2 mm.¹⁴ Additionally, beta radiation also interacts with H₂O and O₂ molecules, thus creating free radicals (H₂O₂ and O₂⁻, respectively) whose accumulation will contribute to the intended destruction of the gland. However, NIS is not only located in the thyrocytes cell membrane, but also in the salivary glands, stomach, lactating breast, small intestine, kidney and placenta.¹⁸ Therefore, possible side effects reflect the location of NIS. They include mild pain secondary to radiation thyroiditis, which may develop 1-3 days after RAI and responds to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rarely, severe neck swelling and tracheal compression may occur, but are often associated either to large thyroid glands (in which RAI is not straightforwardly indicated) or activities much higher than needed for ablation. Nausea is a common transient problem, but is more frequent in adults. Other possible adverse effect is xerostomia related to radiation sialadenitis. However, it has been documented to occur mainly in patients with thyroid carcinoma, in whom higher activities of RAI are used for remnant ablation.^{19,20} Remarkably, the patients from our series had no adverse effects, which is assuring in terms of safety.

At the present moment, RAI has an efficacy of 85.7% (six permanently treated patients out of seven) in our sample. Such good results may reflect additional advantages. Besides the clinical benefits of the complete resolution of hyperthyroidism, patients will have less visits to the hospital, with subsequent reduction of health associated costs as well as less days off work for caregivers. Additionally, and despite the great majority of agranulocytosis cases occurring in the first 3 months of therapy, the extension of the anti-thyroid drug regimen for longer periods keeps the risk of anti-thyroid drug associated adverse events alive (some patients develop agranulocytosis 2 years after initiation of antithyroid drugs, especially if there is a discontinuation of the treatment)²¹ which obviously will not happen after definitive hypothyroidism is reached. Other factor to bear in mind is the possibility of using RAI while there are no contraindications. This is valid for female adolescents, for whom a delay in RAI treatment until adulthood, when the possibility of motherhood is socially more acceptable, would contraindicate the definitive treatment and postpone even further the complete resolution. In these patients, the adjustment of the levothyroxine dose during a pregnancy is far easier to handle than the control of the hyperthyroidism. Furthermore, activities up to 9250 MBq (250 mCi) as used for thyroid cancer were not associated to long-term risk of infertility in female children and adolescents.²² In male patients, the hyperthyroidism is associated to both reduced sperm volume and reduced sperm density, motility and impaired morphology²³ and these deleterious effects of hyperthyroidism seem to be more harmful than the small ac-

tivities of RAI commonly used for treatment. RAI improves both sperm quality and testosterone levels through restoration of a normal thyroid function.²⁴

Conclusion

This is the largest group of paediatric patients with Graves' disease treated with RAI published in Portugal. The growing experience and satisfaction with the results and safety will most certainly increase the number of patients treated in the future. RAI is a good weapon for the treatment of Graves' disease that paediatricians and endocrinologists who follow these children must be aware of.

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 pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia 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.

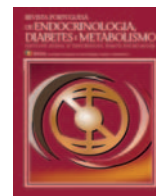
Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

References / Referências

- McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:73-89.
- Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol.* 2013;78:768-76. doi: 10.1111/cen.12060.
- Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:233-43. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.008.
- Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol.* 2010;72:358-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.
- Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:565-8.

6. Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2001;54:547-50.
7. Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010. pii: 658267. doi: 10.1155/2010/658267.
8. Ross DS, Burch HB, Cooper 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;26:1343-1421.
9. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
10. Weetman AP. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:2-3.
11. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, French Childhood Graves' Disease Study G. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:110-9. doi: 10.1210/jc.2011-1944.
12. Read CH, Jr., Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4229-33.
13. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:9-14.
14. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767-76.
15. Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:1247-57.
16. Nebesio TD, Siddiqui AR, Pescovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children. *J Pediatr.* 2002;141:99-103.
17. Cury AN, Meira VT, Monte O, Marone M, Scalissi NM, Kochi C, et al. Clinical experience with radioactive iodine in the treatment of childhood and adolescent Graves' disease. *Endocr Connect.* 2013;2:32-7. doi: 10.1530/EC-12-0049.
18. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014;35:106-49. doi: 10.1210/er.2012-1036.
19. Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, Pentlow KS, Gonen M, Qualey R, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *J Nucl Med.* 2009;50:1605-10.
20. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid.* 2013;23:609-16. doi: 10.1089/thy.2012.0106.
21. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4776-83. doi: 10.1210/jc.2013-2569.
22. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:128-31.
23. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418775241. doi: 10.1177/2058738418775241.
24. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. *Curr Opin Urol.* 2008;18:598-601. doi: 10.1097/MOU.0b013e32831367b3.



Artigo Original

VITA D: Prevalência de Hipovitaminose D no Grande Porto



Bruno Morrão ^{a,*}, Catarina Vidinha ^b, Joana Seabra ^c, Margarida Pereira ^d, Mariana Moura Relvas ^d, Ricardo Ferreira ^e, Sara Quelha ^a

^a Unidade de Saúde Familiar Arca D'Água, Porto, Portugal

^b Unidade de Saúde Familiar Novo Sentido, Porto, Portugal

^c Unidade de Saúde Familiar Porto Douro, Porto, Portugal

^d Unidade de Saúde Familiar Porto Centro, Porto, Portugal

^e Unidade de Saúde Familiar Valbom, Gondomar, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-05-11

Accepted/Aceite: 2019-10-06

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Deficiência de Vitamina D;

Portugal;

Prevalência;

Vitamina D

Keywords:

Portugal;

Prevalence;

Vitamin D;

Vitamin D Deficiency

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: bmmorrao@gmail.com (Bruno Morrão)

Quinta Loperdiz, Estrada Municipal Meda-Outeiro de Gatos, 6430-312 Meda, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190016>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: A vitamina D é a única vitamina sintetizada na pele através do Sol, estando o seu défice associado a um aumento da mortalidade global. Porém, existem poucos estudos de prevalência do défice de vitamina D, sobretudo em populações sem fatores de risco para hipovitaminose D. O objetivo primário deste estudo é determinar a prevalência de hipovitaminose D na população entre os 19 e 64 anos, sem co-morbilidades que afetem o metabolismo da vitamina D.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo observacional, transversal descritivo.

Aos 313 utentes incluídos no estudo, foi doseado o nível de 25-hidroxivitamina D, no sangue venoso, entre 1 de fevereiro e 30 de abril de 2016.

Resultados: Dos 313 participantes, 219 realizaram doseamento de 25-hidroxivitamina D. A maioria (70,9%) era do sexo feminino, com uma média de idades 47 anos e um índice de Graffar mediano de 3. O índice de massa corporal médio foi de 25 kg/m² e 26,2% referiram tabagismo ativo. A maioria (69,9%) apresentava um emprego ativo e trabalhava em regime diurno e no interior de edifícios. A mediana de exposição solar por semana e do uso de proteção solar originou um valor nulo. Dos participantes, 83,65% apresentava níveis inadequados de 25-hidroxivitamina D, sendo que a média do resultado analítico deste parâmetro foi de 16,93 ng/dL.

Discussão e Conclusão: A maioria da população apresenta níveis inadequados de vitamina D. Este estudo poderá servir de termo para futuras investigações.

VITA D: The Prevalence of Hypovitaminosis D in Oporto Metropolitan

A B S T R A C T

Introduction: Vitamin D is the only vitamin synthesized in the skin through the sun, and its deficit is associated with an increase in global mortality. However, there are few studies of the prevalence of vitamin D deficiency, mainly among populations without risk factors for hypovitaminosis D. The primary goal of this study is to determine the prevalence of hypovitaminosis D in a population between 19 and 64 years old, without other morbidities that affect the metabolism of vitamin D.

Methods: Observational descriptive transversal study. In all 313 patients included in this study we measured the levels of 25-hydroxy vitamin D in the venous blood, between the 1st of February and the 30th of April of 2016.

Results: Of the 313 participants, 219 collected venous blood sample for the measurement of 25-hydroxy vitamin D. The majority (70.9%) was female, with a mean age of 47 years and a mean Graffar index of 3. The mean body mass index was 25 kg/m² and 26.2% referred to be smokers. The majority (69.9%) were professionally active and worked in a daytime regime and indoors. The weekly median of sunlight exposure and use of solar protection was null. A percentage of 83.65% of the participants presented inadequate levels of 25-hydroxy vitamin D, and the average of analytical result in this parameter was 16,93 ng/dL.

Discussion and Conclusion: The majority of the population presents inadequate levels of vitamin D. This study may serve as a reference for future investigations.

Introdução

A vitamina D é a única vitamina sintetizada na pele através do Sol, sendo este responsável por 90% a 95% do total da sua dose diária.¹ Fatores como a cor da pele, utilização de protetor solar e a idade afetam a produção e os níveis de vitamina D.²

O termo vitamina D (calciferol) refere-se a todas as formas de vitamina D presentes na natureza – vitamina D3 (colecalciferol) e vitamina D2 (ergocalciferol). Ambas são metabolizadas no organismo em metabolitos passíveis de doseamento. A 1,25 di-hidroxi-vitamina D3 (1,25-2[OH]D₃, calcitriol) é a forma biologicamente ativa da vitamina, sendo, no entanto, um mau preditor das reservas orgânicas. Por sua vez, a 25 hidroxivitamina D (25[OH]D, calcidiol) corresponde ao metabolito encontrado em maior concentração na circulação, sendo mais frequentemente utilizada na aferição do déficit vitamínico.^{2,3}

Apesar de não haver consenso quanto aos valores ótimos de vitamina D, a sociedade de endocrinologia descreve que a concentração de vitamina D no sangue é considerada normal quando os valores se encontram entre 30 e 100 ng/dL.² Abaixo do limite inferior consideram-se dois patamares de redução: a insuficiência, quando os valores se situam entre 21 e 29 ng/dL, e a deficiência, quando os valores são menores que 20 ng/dL.² A vitamina D desempenha um papel essencial na homeostasia do cálcio e fósforo ao longo de toda a vida.¹ Assim, o déficit de vitamina D constitui um fator contribuinte, na idade adulta, para a osteoporose.³ Acresce que existem recetores para a vitamina D em inúmeros outros tecidos. Assim, esta vitamina está igualmente envolvida na inibição da angiogénese, na produção de insulina e na inibição da produção de renina.⁴ Vários estudos demonstraram já que o déficit de vitamina D pode associar-se não só a patologias do foro músculo-esquelético, como ao aumento do risco cardiovascular e da mortalidade global.^{5,6}

A maioria dos estudos publicados até ao momento tem-se focado nas faixas etárias abaixo dos 18 anos e acima dos 65 anos, existindo poucos estudos em populações sem fatores de risco para hipovitaminose D, com idades compreendidas entre os 19 e os 64 anos.^{7,8}

A exposição solar e o ângulo de incidência dos raios solares são dos fatores mais determinantes para a ativação da vitamina D na pele. Apesar da radiação UV ser ubíqua na maior parte do globo, apenas nos países localizados em latitudes inferiores a 33°, a radiação solar converte eficazmente a vitamina D no seu metabolito ativo durante todo o ano. A população das regiões situadas em latitudes superiores a 33° poderá estar em risco de hipovitaminose D, principalmente durante os meses de Inverno.⁹ Estima-se que em Espanha e nos Estados Unidos da América, 34% da população adulta entre os 18 e os 65 anos apresente déficit de vitamina D; em Itália, a prevalência de déficit será de 51% no sexo masculino e 75% no sexo feminino.¹⁰ Portugal situa-se numa latitude compreendida entre os 33° e os 43° Norte,¹¹ pelo que o potencial para hipovitaminose em Portugal é grande. Desta forma, atendendo à localização geográfica de Portugal e à ausência de estudos de prevalência, que excluam todos os fatores de risco para hipovitaminose D, no nosso país e nesta faixa etária, pretende-se com este estudo determinar a prevalência de hipovitaminose D na população do Grande Porto.

A importância deste estudo prende-se com a aferição pela primeira vez em Portugal dos níveis de vitamina D na população entre os 19 e 64 anos e sem fatores de risco conhecidos para a doença.

O objetivo do estudo é estimar da prevalência de hipovitaminose D na população entre os 19 e 64 anos sem co-morbilidades que interfiram com o metabolismo da vitamina D, inscrita em cinco USF do Grande Porto.

Material e Métodos

Realizamos um estudo observacional e transversal em 5 Unidades de Saúde Familiar (USF) do Grande Porto (USF Valbom - Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) Grande Porto II, USF Porto Douro – ACeS Grande Porto V, USF Arca d'Água, USF Novo Sentido e USF Porto Centro - ACeS Grande Porto VI), entre março de 2016 e junho de 2016.

A população em estudo incluiu utentes com idades compreendidas entre os 19 e os 64 anos, inscritos nas USF supracitadas aquando da colheita dos dados. Foi selecionada uma amostra não probabilística de conveniência de 313 utentes.

Como critérios de exclusão definiram-se utentes com fototipo 6, segundo a escala de Fitzpatrick,¹² utentes institucionalizados, grávidas ou a utentes a amamentar, doentes com síndrome do intestino curto, doença celíaca, doença de Crohn, fibrose quística, insuficiência pancreática, patologia hepática, obesidade ou antecedentes de cirurgia bariátrica, hipoparatiroidismo, sarcoidose, síndrome nefrótica, insuficiência renal crónica, raquitismo hereditário, queimaduras cutâneas extensas (> 40% da superfície total), psoríase, icíctose; consumo de risco ou consumo nocivo de álcool, osteoporose, osteomalácia, hiperparatiroidismo, tuberculose ou linfomas. Igualmente, foram excluídos utentes sob terapêutica farmacológica com vitamina D ou análogos, corticosteróides em regime terapêutico crónico, fármacos antipsoríaticos, carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, isoniazida, rifampicina, fármacos antirretrovirais, cetoconazol, teofilina ou colestiramina.

Para colheita de dados, aplicamos um questionário de preenchimento pelos investigadores. Para medição de peso e cálculo de índice de massa corporal (IMC) foram utilizadas régua e balanças das respetivas unidades.

As variáveis de caracterização sociodemográfica estudadas foram a idade (variável contínua; anos), o género (variável categórica; feminino, masculino, outro), a profissão atual, a(s) profissão(ões) exercida(s) nos últimos doze meses, o horário laboral (variável categórica; noturno, diurno ou turnos) e o local de trabalho (variável categórica; exterior, interior e ambos).

As variáveis clínicas estudadas foram o Índice de massa corporal (variável categórica ordinal; kg/m²), o tabagismo ativo (variável categórica; sim, não), os antecedentes patológicos segundo *International Classification of Primary Care, 2nd edition* (ICPC-2),¹³ a medicação habitual, o fototipo cutâneo (variável categórica; 1, 2, 3, 4, 5),¹² a exposição solar nos últimos seis meses (variável categórica ordinal; número de dias por semana), o uso diário de protetor solar (variável categórica ordinal; número de dias por semana) e a concentração sanguínea de calcidiol (25-hidroxi-vitamina D) (variável contínua; mg/dL), a utilização de solário (variável contínua; número de dias por semana) e viagens a latitudes inferiores aquelas do Porto (variável contínua; número de dias por semana).

Para o doseamento dos níveis de calcidiol foi realizada uma colheita de sangue venoso, entre os dias 1 de fevereiro e 30 de abril de 2016, recorrendo ao método quimioluminescência quantitativa, Siemens Advia Centaur CP, *automated immunoassay system*. Este método doseia igualmente as duas formas de 25(OH)D: 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃, e possui o certificado da VDSCP.

Os investigadores contaram com o consentimento informado escrito dos participantes no estudo tendo os mesmos sido guardados em formato de papel e tendo sido entregue uma cópia ao participante. O presente estudo teve parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde da Administração Regional de Saúde do Norte (Processo numero 75-2015).

Os dados recolhidos foram organizados numa base de dados

utilizando o programa *Microsoft Office Excel 2011*[®], tendo posteriormente sido validados e analisados através do programa *SPSS*[®] Statistics 19.

Para a análise das variáveis em estudo foi efetuada, inicialmente, uma análise descritiva simples, com a determinação do número total de casos, da frequência absoluta e relativa para cada variável. Também foram calculadas medidas de tendência central e efetuada uma representação gráfica dos resultados. Algumas variáveis foram recodificadas em classes, conforme a distribuição dos casos obtidos.

Numa fase seguinte, procurou-se potenciais associações estatisticamente significativas entre variáveis, recorrendo ao teste de qui-quadrado.

Resultados

Dos 313 participantes incluídos, apenas 219 realizaram doseamento de 25(OH)D. As características dos participantes estão resumidas na **Tabela 1**. As razões para a não realização do doseamento foram várias: questões de tempo, dificuldade em encontrar o laboratório e acidentes pessoais.

A amostra foi maioritariamente constituída por mulheres (70,9% vs 29,1% de homens), com uma média de idade de 47 anos (DP 12,51, min.-máx. [19 - 64]) e um índice de Graffar mediano de 3. O

Tabela 1. Resumo das características dos participantes em estudo

| Variável | Total (n=313) |
|----------------------------------|----------------------|
| Género | |
| Feminino (%) | 70,9 (n=222) |
| Masculino (%) | 29,1 (n=91) |
| Idade (anos) | 47,14 ± 12,51 |
| IMC (kg/m²) | 24,98 ± 3,18 |
| Situação Profissional | |
| Ativo (%) | 69,9 (n= 219) |
| Inativo (%) | 31,1 (n=94) |
| Regime de trabalho | |
| Noturno (%) | 10,2 (n=32) |
| Diurno (%) | 84,3 (n=264) |
| Turnos (%) | 5,4 (N=17) |
| Local de trabalho | |
| Interior (%) | 88,4 (n=277) |
| Exterior (%) | 2,6 (n=8) |
| Interior e Exterior (%) | 8,9 (n=28) |
| Graffar (mediana) | 3 |
| Fotótipo (mediana) | 3 |
| Tabagismo ativo (%) | 26,2 (n=82) |
| Viagens (%) | 11,1 (n=35) |
| Proteção Solar (mediana) | 0 |
| Exposição Solar (mediana) | 0 |
| Variável | Total (n=313) |
| 25 (OH)D (ng/mL) | 16,93 ± 6,42 |
| % 25(OH)D >30 ng/mL | 16,4 (n=36) |
| % 25(OH)D entre 20-30 ng/mL | 26,0 (n=57) |
| % 25(OH)D entre 12-19 ng/mL | 50,2 (n=110) |
| % 25(OH)D <12 ng/mL | 7,3 (n=16) |

IMC médio foi de 24,98 kg/m² (DP 3,18; min.-máx. [17,28-29,86]). Do total da amostra, 26,2% referiram tabagismo ativo atualmente.

No que diz respeito à situação profissional, 69,9% apresentam um emprego ativo e 31,1% são inativos, incluindo estudantes e reformados. Dos indivíduos com emprego ativo, a maioria (84,3%) trabalha em regime diurno e no interior de edifícios (88,4%).

Do total da amostra, 11,1% relataram viagens para destinos com latitude inferior ao Porto nos 6 meses anteriores. Relativamente à exposição solar, a mediana de exposição por semana foi 0 (zero) dias. Da mesma forma, a mediana de uso de proteção solar foi 0 (zero) dias por semana. De referir que 4 participantes assinalaram frequência de solário semanalmente.

Dos resultados analíticos de vitamina D, a média foi 16,93 ng/mL (DP 6,42, min.-máx. [4,9-38,2]). Apenas 16,4% dos participantes apresentam níveis normais de 25(OH)D (>30 ng/mL), 26,0% apresentam insuficiência de vitamina D (entre 20 e 30 ng/mL) e 57,5% apresentam deficiência de vitamina D (<20 ng/mL).

De forma a melhor classificar as co-morbilidades, optamos por agrupar as patologias de acordo com o ICPC-2 (**Tabela 2**). As co-morbilidades mais frequentes foram endócrinas (36,1%), incluindo dislipidemia e diabetes *mellitus*, seguido das patologias do aparelho circulatório presentes em 31,6% dos indivíduos. Dos indivíduos estudados, 28,4% não apresentavam co-morbilidades.

Tabela 2. Frequência de indivíduos com co-morbilidades por grupo de ICPC-2

| Co-Morbilidades | % de indivíduos (n=313) |
|--|-------------------------|
| Endócrino, Metabólico e Nutricional | 36,1% (n=113) |
| Aparelho Circulatório | 31,6% (n=99) |
| Psicológico | 26,2% (n=88) |
| Sistema Músculo-Esquelético | 13,7% (n=43) |
| Sistema Respiratório | 11,2% (n=35) |
| Aparelho Digestivo | 10,2% (n=32) |
| Outros | 24% (n=75) |
| Sem Co-Morbilidades | 28,4% (n=89) |

Os níveis de 25(OH)D estão significativamente associados com a idade ($X^2 = 32,32$; $p < 0,05$). Esta associação é fraca, com um V Cramer 0,186. No que diz respeito à distribuição da vitamina D segundo idade (**Fig. 1**), verifica-se uma clara diminuição da proporção de valores normais de vitamina D com o aumento da idade. Pelo contrário, a proporção de indivíduos com 25(OH)D <20 ng/

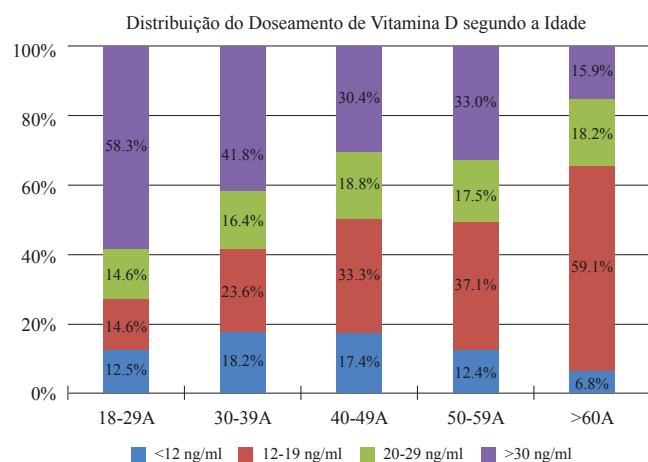


Figura 1. Distribuição do doseamento de vitamina D segundo idade ($X^2=21,536$; $p = 0,001$)

mL (deficiência de vitamina D) aumenta com a idade.

Os níveis de 25(OH) também estão significativamente associados com o fotótipo ($X^2 = 25,623$; $p < 0,05$). Esta associação também é fraca (V Cramer 0,165). Pela análise da distribuição de vitamina D segundo o fotótipo (Fig. 2), não se verifica uma clara relação entre os valores de vitamina D e o aumento do fotótipo.

De facto, a proporção de indivíduos com 25(OH)D acima de 30 ng/mL (valor normal de vitamina D) aumenta do fotótipo 1 até ao 4, com valor inferior para o fotótipo 5. Da mesma forma, a proporção de indivíduos com 25(OH)D > 20 ng/mL, ou seja, com deficiência de vitamina D, diminui até ao fotótipo 3, aumentando depois até ao fotótipo 5.

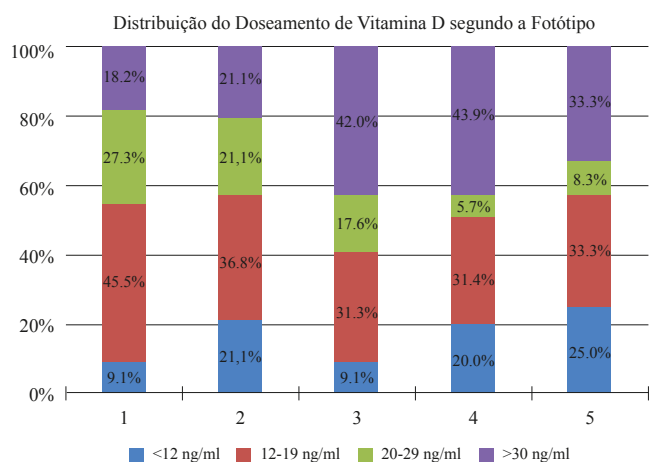


Figura 2. Distribuição do doseamento de vitamina D segundo fotótipo ($X^2 = 25,623$; $p = 0,042$)

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas para as variáveis género, Graffar, IMC, situação profissional, horário laboral, local de trabalho, tabagismo ativo, viagens para locais de latitude inferior ao porto, frequência de solário, exposição solar nos últimos 6 meses e uso de protetor solar nos últimos 6 meses para $p < 0,05$ (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de outras variáveis

| Variável | X^2 | Valor de p |
|-----------------------|--------|--------------|
| Género | 0,358 | 0,944 |
| Graffar | 12,157 | 0,433 |
| IMC | 10,139 | 0,119 |
| Situação Profissional | 5,468 | 0,141 |
| Regime de Trabalho | 4,438 | 0,618 |
| Local de Trabalho | 3,364 | 0,762 |
| Tabagismo ativo | 0,522 | 0,914 |
| Viagens | 3,639 | 0,303 |
| Uso de solário | 2,866 | 0,413 |
| Exposição Solar | 17,962 | 0,651 |
| Proteção Solar | 28,338 | 0,057 |

Testámos a relação da concentração de vitamina D com as co-morbilidades endocrinológicas, do aparelho circulatório, psicológicas, do aparelho músculo-esquelético, do sistema respiratório e sistema digestivo. Não encontramos diferença estatisticamente

significativa em nenhuma das variáveis estudadas para $p < 0,05$ (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das variáveis co-morbilidades

| Co-morbilidades | X^2 | Valor de p |
|-------------------------------------|-------|--------------|
| Endócrino, Metabólico e Nutricional | 1,916 | 0,590 |
| Aparelho Circulatório | 6,505 | 0,089 |
| Psicológico | 2,278 | 0,517 |
| Sistema Musculo-Esquelético | 3,195 | 0,363 |
| Sistema Respiratório | 1,212 | 0,750 |
| Aparelho Digestivo | 0,775 | 0,855 |

Discussão

Concluimos que 83,65% da população analisada não apresenta níveis de vitamina D adequados, sendo que 25,96% apresenta níveis de insuficiência e 57,69% apresenta défice. Estes resultados corroboram alguns estudos efetuados em Portugal e em países com as mesmas características geográficas, sendo os valores menos elevados nestes. Um estudo realizado em 2012 no território nacional revela um défice em 60% da população semelhante ao encontrado no estudo (57,69%) mas com a agravante do primeiro ter sido realizado em população mais idosa (64 anos de média *versus* 47 anos) e do estudo ter sido realizado a nível hospitalar, ou seja, com possíveis fatores de risco para hipovitaminose.¹⁴ Um outro estudo efetuado em 2016 na mesma latitude revela resultados semelhantes ao nível do défice (57,69 vs 48%).¹⁵ Comparando com o estudo efetuado em Espanha em 2009, encontramos uma percentagem superior correspondente ao défice (57,69% vs 33,9%), que poderá ser explicado pelo menor tamanho amostral no presente estudo (313 vs 1262) e possivelmente pela inclusão participantes de regiões mais a sul de Espanha.¹⁶ Encontramos, no entanto, valores semelhantes em estudos realizados no hemisfério Sul, quer relativamente aos valores globais de hipovitaminose (83,65% vs 80%), quer aos valores de défice (57,65% vs 50%).¹⁷

Fatores como a exposição solar semanal nula e o facto de 88% da amostra apresentar um trabalho exclusivamente no interior de edifícios poderão explicar as diferenças encontradas nos resultados - fatores estes não explorados nos estudos acima mencionados.

Em nenhum outro estudo foram discriminadas variáveis como o peso, o fotótipo ou a exposição solar e não foram excluídos todos os potenciais participantes com fatores de risco para hipovitaminose D. Este último facto vem realçar a importância dos resultados deste estudo, com valores de défice de vitamina D significativos na maioria da população estudada.

Identificaram-se algumas limitações neste estudo. A seleção da amostra é indutora de viés, uma vez que se trata de uma amostra de conveniência, traduzida nos utentes frequentadores da consulta, o que limita a extrapolação para a população geral. O tamanho da amostra também não foi adequado, tendo-se verificado que 31% dos elementos da amostra não efetuaram colheita para doseamento.

Poderá também estar presente um viés de memória, uma vez que algumas das questões reportavam a um período de tempo passado. O facto de terem sido utilizados os equipamentos de medição (balanças) disponíveis nos centros de saúde poderá ter criado um viés de mensuração dada a ausência de rigor que frequentemente se verifica na calibração destes equipamentos. Tal poderá ter tido interferência na seleção da amostra, pois a obesidade foi considerada critério de exclusão.

Outra limitação encontrada prende-se com o facto de se ter realizado uma colheita única de sangue, no final do Inverno. Não havendo colheita de uma amostra para comparação no final do Verão, não é possível estabelecer uma relação de causa-efeito entre os níveis de vitamina D encontrados e a exposição solar. A ausência de controlo absoluto e objetivo da exposição solar não permite quantificar a real exposição diária, podendo desta forma criar um viés do observador e subsequentemente uma limitação no estudo. Outra limitação prende-se com a inexistência de quantificação da variável atividade física

Em suma, consideramos os resultados muito semelhantes aqueles encontrados em estudos anteriores, apesar dos valores poderem ser considerados mais preocupantes devido ao facto da população não apresentar nenhuma co-morbilidade que contribua para o défice de vitamina D. No entanto há que salientar que atualmente os níveis de referência estabelecidos não são ainda consensuais entre as várias sociedades internacionais. Este foi o primeiro estudo realizado em território nacional com estas características, considerando uma amostra de doentes sem risco para hipovitaminose, o que alerta para o potencial risco de hipovitaminose na população adulta saudável. Não obstante, são necessários estudos de coorte mais robustos para poder comprovar o mesmo.

Agradecimentos / Acknowledgments: Queremos agradecer a todas as pessoas que ajudaram a concretização deste projeto, incluindo; todos os elementos da equipa médica que compõem cada uma das unidades pelo esforço no encaminhamento de doentes; todos os professores do curso de Introdução às Metodologias de Investigação pelo conhecimento transmitido. Deixamos agradecimentos especiais à Dra. Mariana Leite por ter iniciado este projeto conosco sendo a força motriz inicial do mesmo; à Dra. Raquel Lucas por ter aceite ser orientadora deste projeto; à Dra. Maria Teresa Monjardino pelo apoio logístico prestado; à Barbara pelo apoio na ligação entre a nossa equipa e a Unilabs.

Responsabilidades Éticas

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

Fontes de Financiamento: A realização deste artigo foi subsidiado pelo laboratório UNILABS

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 pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia 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 subsidized by the UNILABS Laboratory

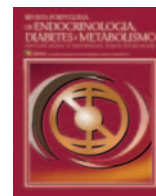
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

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).

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

References / Referências

- Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2005;182:281-5.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 6:1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Powell HS, Powell HS GD. Tackling vitamin D deficiency. *Tackling vitamin D deficiency.* *Postgrad Med.* 2006; 119:25-30.
- Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-24. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65:225-36. doi:10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:91-100. doi:10.3945/ajcn.111.014779.
- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington: The National Academies Press; 2011.
- Zochling J, Chen JS, Seibel M, Schwarz J, Cameron ID, Cumming RG, et al. Calcium metabolism in the frail elderly. *Clin Rheumatol.* 2005; 24:576-82
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013 1;5:51-108. doi: 10.4161/derm.24494. R
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- Wikipedia. Wikipedia. [cited 2014 Jul 5] Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Portugal#Geography>.
- Ravnbak MH. Objective determination of Fitzpatrick skin type. *Dan Med Bull.* 2010;57:B4153.
- World Health Organization. [cited 2019 Ag 3] Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/adaptations/icpc2/en/>.
- Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Vitamin D insufficiency in a hospital population: a photograph from the laboratory perspective. *Acta Med Port.* 2015;28:726-34.
- Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, Oliveira JC, Mendonça D, Costa PP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:97-101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.005.
- González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin. Nutr.* 2011; 65:321-8.
- Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1382-9.



Artigo Original

Adenomas Hipofisários Não-Funcionantes Incidentais: Caracterização, Evolução e Seguimento num Centro de Referência Português



Lídia Nunes Dias ^{a,*}, Ricardo Capitão ^b, Catarina Roque ^b, João Sequeira Duarte ^b,
Conceição Canas Marques ^a

^a Serviço de Neurocirurgia / Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia / Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-04-13

Accepted/Aceite: 2019-06-05

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com
CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adenoma
Neoplasias Hipofisárias/diagnóstico;
Neoplasias Hipofisárias/diagnóstico por imagem;
Neoplasias Hipofisárias/epidemiologia;
Neoplasias Hipofisárias/tratamento;
Resultado do Tratamento

Keywords:

Adenoma;
Pituitary Neoplasms/diagnosis;
Pituitary Neoplasms/diagnostic imaging;
Pituitary Neoplasms/epidemiology;
Pituitary Neoplasms/therapy;
Treatment Outcome

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: lidiandias.ld@gmail.com (Lídia Nunes Dias)

Rua Gago Coutinho, Casa das Regueiras. Murches
2755-227 Alcáideche

<https://doi.org/10.26497/ao190013>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

Introdução: Os adenomas não funcionantes (ANF) são lesões hipofisárias comuns, diagnosticadas principalmente na quinta e sexta década de vida, sem predomínio no sexo, e incidentalmente num terço dos casos. O objectivo do estudo foi caracterizar os ANF acompanhados no nosso centro e avaliar a sua história natural. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal em doentes seguidos na Consulta de Hipófise no período entre 01-01-2016 e 01-01-2018 (2 anos).

Resultados: Foram avaliados 30 doentes com ANF incidentais, 17 (56,7%) macroadenomas e 13 (43,3%) microadenomas. A idade média no diagnóstico era 60 ± 20 anos, sendo na sua maioria mulheres (66,7%). Os macroadenomas foram diagnosticados em idade média mais tardia (68 ± 14 anos) do que os microadenomas (45 ± 20 anos), $p = 0,001$. A maioria dos macroadenomas foram diagnosticados por tomografia computadorizada, e dos microadenomas por ressonância magnética (RM) ($p = 0,03$). O diâmetro máximo inicial pela RM foi em média de 18 ± 8 mm ($11-43$ mm) nos macroadenomas e 5 ± 2 mm nos microadenomas (2,5-8 mm).

O tempo médio de seguimento foi de 65 ± 57 meses e 67 ± 51 meses para os macro e microadenomas respetivamente. Verificou-se diminuição das dimensões em 4 (13%), um macroadenoma e três microadenomas e crescimento em 14 lesões. Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que mostraram crescimento (teste-t, $p < 0,001$). Este aumento evidenciou-se, ao fim do primeiro ano de seguimento, em 60% ($n = 3$) dos microadenomas mas apenas em 44% ($n = 4$) dos macroadenomas.

Dos macroadenomas, 47% tinham componente suprasellar, 41% contacto/compressão quiasmática suspeita, 41% extensão a (pelo menos um) seio cavernoso e 12% extensão parasellar.

O hipopituitarismo estava presente inicialmente num doente e instalou-se durante o seguimento noutra doente, ambos com macroadenomas. Foram registados 5 doentes (16,7% do total) com alterações oftalmológicas, todos com macroadenomas, 4 dos quais apresentavam suspeita imagiológica de contacto/compressão quiasmática.

Conclusão: O seguimento dos ANF incidentais permitiu identificar alterações oftalmológicas subclínicas, crescimento destas lesões e/ou alterações endocrinológicas ao longo do tempo. Ao longo de 5,5 anos, 47% das lesões aumentaram de dimensões (cerca de 0,55 mm/ano) e 3,3% revelaram disfunção endócrina de novo, que foi independente do crescimento.

Incidental Non-Functioning Adenoma: Characterization, Evolution and Follow-up in a Portuguese Reference Center

A B S T R A C T

Introduction: Non-functioning adenoma (NFA) are common pituitary lesions, mainly diagnosed in the fifth or sixth decade, without gender predominance, and incidentally in 30% of cases. The objective of the study was a characterization of NFA cases followed in our medical center and evaluation their natural history.

Methods: Observational, retrospective and longitudinal study on selected patients from pituitary pathology appointments between 01-01-2016 e 01-01-2018 (2 years).

Results: We evaluated 30 patients with incidental NFA, 17 (56.7%) macroadenomas and 13 (43.3%) microadenomas. The mean age at diagnosis was 60 ± 20 years, and the sample consisted mostly of women (66.7%). Macroadenomas were diagnosed at a later mean age (68 ± 14 years versus 45 ± 20 years in microadenomas), $p = 0.001$. Most of macroadenomas were diagnosed by computed tomography and microadenomas by magnetic resonance imaging (MRI), $p = 0.03$. The initial maximum diameter on MRI was 18 ± 8 mm (11-43 mm) in macroadenomas and 5 ± 2 mm (2.5-8 mm) in microadenomas. The mean follow-up time was 65 ± 57 months and 67 ± 51 months for macro and microadenomas, respectively. There was a decrease in size in 4 (13%), one macroadenoma and three microadenomas, and growth in 14 lesions. There was a statistically significant difference between the mean initial and final maximum diameters of the growing lesions (t-test, $p < 0.001$). This growth was evident, at the end of the first year of follow-up, in 60% ($n = 3$) of microadenomas and only 44% ($n = 4$) of macroadenomas. Of all macroadenomas, 47% had suprasellar component, 41% suspected chiasmatic contact/compression, 41% extension to (at least one) cavernous sinus and 12% parasellar extension. Hypopituitarism was present initially in one patient and developed during follow-up in another patient (macroadenomas). There were five patients (16.7% of total) with ophthalmologic abnormalities (macroadenomas), 4 of whom had an imaging suspicion of chiasmatic contact/compression.

Conclusion: The follow-up of incidental ANF allowed us to identify subclinical ophthalmological abnormalities, growth of these lesions and/or endocrinological changes over time. Over 5.5 years, 47% of the lesions increased in size (0.55 mm/year) and 3.3% revealed new endocrine dysfunction, which was independent of lesion growth.

Introdução

Os adenomas hipofisários compreendem cerca de 10% - 20% das lesões cranianas,¹ sendo designados de incidentalomas hipofisários se diagnosticados incidentalmente.

Clinicamente, os adenomas hipofisários podem manifestar-se por quadros de hiper ou hiposecreção hormonal e/ou sintomas compressivos decorrentes do efeito de massa, nomeadamente, alterações visuais² e cefaleias. Estas últimas, apesar de frequentes, são menos específicas.

O estudo destas lesões deve incluir a sua caracterização imagiológica (idealmente com ressonância magnética), analítica (com função hipofisária basal - IGF-1, TSH e T4I, ACTH e cortisol basal, LH/FSH, estradiol nas mulheres e testosterona nos homens, prolactina e provas dinâmicas quando necessárias) e estudo oftalmológico formal, se suspeita de contacto/compressão do quiasma, principalmente nos macroadenomas (lesões com diâmetro máximo maior ou igual a 10 mm).³⁻⁸ Este estudo permite classificar as lesões em adenomas não-funcionantes e adenomas funcionantes. Geralmente as opções na abordagem são monitorização, cirurgia, terapêutica médica (nomeadamente com agonistas da dopamina ou análogos da somatostatina) e radioterapia, em função do tipo de adenoma.

Estudos mostram que os adenomas não-funcionantes, constituem cerca de um terço dos adenomas hipofisários.⁹⁻¹² A ausência de manifestações clínicas de hipersecreção hormonal contribui para o atraso no diagnóstico, que geralmente é feito aquando do aparecimento dos efeitos compressivos sobre as estruturas vizinhas ou incidentalmente.

No caso dos incidentais, por apresentarem sintomas menos valorizados, com menor especificidade, como cefaleias, ou serem assintomáticos, a monitorização tem um papel extra pois permite perceber a sua história natural e as complicações que possam surgir com o tempo.

A monitorização dos adenomas não-funcionantes incidentais (ANFi) deve ser feita com avaliação hormonal e imagiológica periódica. O conhecimento da sua evolução é essencial, não só para fins prognósticos como também para poder otimizar os esquemas de vigilância de forma a prevenir custos desnecessários. O objetivo do presente estudo é caracterizar os ANFi ao longo do seu seguimento no nosso Centro Hospitalar.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e longitudinal no qual foram incluídos os doentes seguidos em Consulta de Hipófise (Endocrinologia e/ou Neurocirurgia) de 01-01-2016 a 01-01-2018, inseridos na base de dados da Consulta Multidisciplinar, com o diagnóstico de adenoma não-funcionante incidental. O tempo de seguimento foi contabilizado entre a primeira e a última consulta.

Os critérios de inclusão foram: doentes contemplados na base de dados informatizada da Consulta Multidisciplinar de Hipófise, com pelo menos 2 observações em consulta no período do estudo, um tempo mínimo de seguimento de 6 meses, pelo menos 2 exames imagiológicos (de preferência ressonância magnética, uma inicial e outra de controlo) e pelo menos uma avaliação analítica da função hipofisária. Foram incluídos doentes em que foram colocadas indicações cirúrgicas durante o seguimento, mas não foram submetidos a cirurgia por motivos administrativos, comorbilidades ou recusa do doente.

Os critérios de exclusão adotados foram: doentes submetidos a tratamento (cirúrgico, médico ou radioterapia); diagnóstico no contexto de apoplexia hipofisária; doentes com lesões imagiológicamente duvidosas ou suspeitas de ser outra lesão que não adenoma (craniofaringeoma, quisto da bolsa de Rathke ou mesmo hiperplasia); doentes com sinais e/ou sintomas compressivos (efeito de massa) por alterações visuais ou disfunção hipotálamo-hipofisária a motivar a realização de estudo de imagem (não incidentais) e doentes com exames de imagem realizados fora do nosso Centro Hospitalar.

De acordo com a definição adotada neste estudo, foram consideradas incidentais, todas as lesões diagnosticadas imagiológicamente por queixas não relacionadas com a lesão, à exceção de cefaleia.¹³

Os diâmetros utilizados para a monitorização do tamanho lesional foi sempre o maior visível, que poderia ser antero-posterior, medido num plano sagital, altura ou largura da lesão, medidos num plano coronal. Sempre que possível, utilizaram-se medições de ressonância magnética, deixando as medições por tomografia computadorizada apenas para os que não a fizeram.

Para fins descritivos, os doentes foram divididos em dois grupos de acordo com o tamanho da lesão: macroadenomas e microadenomas.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram caracterizadas por frequências absolutas e relativas, e as contínuas por valores da média e des-

vio padrão, para as que tinham distribuição normal, mediana e diferença interquartil, para as variáveis com distribuição assimétrica. O teste da distribuição dos dados (normal ou assimétrica) foi realizado com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov ou à análise dos dados da assimetria e achatamento (com valores máximos toleráveis de 3 e 8 para assimetria e achatamento, respetivamente), para as variáveis contínuas.

A análise exploratória para comparações entre os dois grupos foi efetuada utilizando o teste *t-student* como teste paramétrico, para variáveis com distribuição normal. Nas comparações de variáveis categóricas foram utilizados o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Foi admitido $p < 0,05$ como valor indicativo de significância estatística. A análise foi realizada utilizando o *software* SPSS® Statistics da IBM®, versão 21.

Resultados

Foram encontrados 136 doentes com diagnóstico de adenoma não-funcionante, dos quais, 38 (28%) foram classificados como incidentais (ANFi) na base de dados. Dos incidentalomas não-funcionantes, foram excluídos oito de acordo com os critérios previamente mencionados. Dos 30 adenomas selecionados, 17 (56,7%) casos correspondiam a macroadenomas e 13 casos (43,3%) a microadenomas.

Doentes

A caracterização dos doentes encontra-se resumida nas [Tabelas 1 e 2](#). A idade média ao diagnóstico era de 57,86 +/- 20,07 anos e a distribuição por sexo homens:mulheres é de 10 (33,3%):

20 (66,7%). Os macroadenomas foram diagnosticados em média aos 67,68 +/- 13,91 anos e os microadenomas aos 45,01 +/- 19,99 anos, sendo a diferença encontrada nas idades de diagnóstico estatisticamente significativa (*t-test*, $p = 0,001$). Em termos de distribuição de sexo, não foi encontrada diferença significativa entre estes dois grupos (teste exato de Fisher, $p = 1$).

Seguimento em Consulta

Todos os doentes selecionados eram seguidos em Consulta de Endocrinologia – Hipófise, com 2,26 +/- 1,48 consultas / ano em média, não existindo diferença estatisticamente significativa na periodicidade das consultas de seguimento entre os macro e microadenomas (*t-test*, $p = 0,79$).

De referir que 20 (66,7%) doentes eram seguidos em Consulta de Neurocirurgia – Hipófise, 13 (76,4%) macroadenomas e sete (53,8%) microadenomas.

Dos 30 doentes, 16 (53,3%) foram observados em Consulta de Neuro-oftalmologia, 14 (82,3%) macroadenomas e dois (15,4%) microadenomas. Todos os que mostravam contacto quiasmático e/ou extensão supraselar foram observados.

O tempo médio de seguimento foi de 5,49 +/- 4,45 anos (65,88 +/- 53,4 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tempo de seguimento dos doentes com macroadenomas e o dos com microadenomas na amostra, em média 65,16 +/- 56,88 meses e 66,96 +/- 50,88 meses, respetivamente ($p = 0,926$).

Contexto do Diagnóstico

Em dez dos 30 (33%) casos, a queixa principal para a realização de exame complementar de diagnóstico foi cefaleia. Os

Tabela 1. Análise descritiva dos 30 doentes com adenomas hipofisários não funcionantes incidentais

| | Adenomas Hipofisários Não Funcionantes Incidentais |
|--|--|
| Idade de diagnóstico | 57,86 +/- 20,07 anos |
| Sexo (M / F) | 10 (33,3%) : 20 (66,7%) |
| Alterações oftalmológicas | 5 (16,7%) |
| ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS: | |
| Hipopituitarismo parcial | 1 (3,3%) |
| Hiperprolactinémia | 5 (16,7%) |
| Diagnóstico por RM | 14 (46,7%) |
| Diagnóstico por TC | 16 (53,3%) |
| IMAGEM (RM): | |
| Compressão quiasmática | 8 (26,7%) |
| Extensão supraselar | 8 (26,7%) |
| Invasão do(s) seio(s) cavernoso (s) | 7 (23,3%) |
| Extensão parasselar | 2 (6,7%) |
| Nº (%) Microadenomas | 13 (43,3%) |
| Nº (%) Macrodenomas | 17 (56,7%) |
| Nº (%) Macrodenoma gigante | 1 (3,3%) |
| Diâmetro máximo da lesão inicial | 12,45 +/- 9,02 mm |
| Diâmetro máximo da lesão na última medição | 12,88 +/- 9,71 mm |
| Crescimento / tempo de seguimento | 0,23 +/- 0,63 mm/ano |
| Nº (%) casos com progressão tumoral final | 14 (46,7%) |
| Nº (%) casos com regressão tumoral final | 4 (13,3%) |
| Tempo médio de seguimento | 5,49 +/- 4,45 anos (65,88 +/- 53,4 meses) |

Tabela 2. Análise descritiva dos 30 doentes com adenomas hipofisários não funcionantes incidentais divididos por tamanho da lesão

| | Macroadenomas | Microadenomas |
|--|--|--|
| Nº Mulheres | 11 (64,7%) | 9 (69,2%) |
| Nº Homens | 6 (35,3%) | 4 (30,8%) |
| Idade de diagnóstico | 67,68 +/- 13,91 anos | 45,01 +/- 19,99 anos |
| Alterações oftalmológicas | 5 (29,4%) | 0 |
| ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS: | | |
| Hipopituitarismo parcial | 1 (5,19%) | 0 |
| Hiperprolactinémia | 4 (23,5%) | 1 (7,7%) |
| Diagnóstico por RM | 5 (29,4%) | 9 (69,2%) |
| Diagnóstico por TC | 12 (70,6%) | 4 (30,8%) |
| IMAGEM (RM): | | |
| Compressão quiasmática | 8 (47,1%) | 0 |
| Extensão supraselar | 8 (47,1%) | 0 |
| Invasão do(s) seio(s) cavernoso(s) | 6 (35,3%) | 1 (7,7%) |
| Extensão parasselar | 2 (11,8%) | 0 |
| Diâmetro máximo inicial | 18,06 +/- 8,19 mm | 5,12 +/- 2,12 mm |
| Diâmetro máximo final | 18,98 +/- 8,53 mm | 4,89 +/- 2,98 mm |
| Tempo até à 2ªRM | 23,76 +/- 24,00 meses | 17,28 +/- 14,52 meses |
| Crescimento final | 1,16 +/- 1,57 mm | -0,38 +/- 2,81 mm |
| Crescimento / tempo de seguimento | 0,33 +/- 0,48 mm / ano | 0,11 +/- 0,78 mm / ano |
| Nº casos com progressão tumoral final | 9 (52,9%) | 5 (38,5%) |
| Nº casos com regressão tumoral final | 1 (5,19%) | 3 (23,1%) |
| Tempo médio de seguimento | 5,43 +/- 4,74 anos (65,16 +/- 56,88 meses) | 5,58 +/- 4,24 anos (66,96 +/- 50,88 meses) |

outros motivos de realização de estudo imagiológico foram variados desde trauma, tremore das mãos, esquecimento, desequilíbrio da marcha, síndrome confusional, síncope, quedas frequentes e/ou suspeita de eventos vasculares cerebrais agudos.

Imagem Inicial

Houve uma diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de exame de diagnóstico, tendo sido a maioria dos macroadenomas diagnosticado por tomografia computadorizada (TC) e dos microadenomas por ressonância magnética (RM) (teste qui-quadrado, $p = 0,03$). O pedido da RM seguiu-se a um pedido de TC, relatada sem patologia hipofisária, em pelo menos 43% dos casos, por persistência de queixas sugestivas de disfunção neurológica, nomeadamente nos doentes com suspeita de acidente vascular cerebral, entre outros.

Dentro dos macroadenomas, oito (47,1%) lesões apresentavam componente supraselar, sete (41,2%) suspeita de contacto/compressão quiasmática, sete (41,2%) extensão ao seio cavernoso e dois (11,8%) extensão parasselar.

Clínica

A queixa mais frequente foi a cefaleia, de características difusa ou localizada, no entanto esta não se considerou poder ser completamente explicada pela presença da lesão, tendo por isso sido definidos estes casos como incidentais, assim como é considerado na definição da Endocrine Society¹³ para os incidentalomas hipofisários. Em alguns casos a cefaleia foi acompanhada por sintomatologia vertiginosa.

Dos doentes com cefaleias, a proporção de macroadenomas face aos microadenomas foi de 5:4 e todos os doentes eram do sexo feminino com exceção de um. Na tentativa de avaliar a associação entre a cefaleia e o sexo feminino, esta queixa e a vari-

ável do sexo foram consideradas independentes (teste exato de Fisher, $p = 0,42$), ou seja, sem associação, assim como o tamanho do adenoma (teste exato de Fisher, $p = 0,71$). Um dos casos teria concomitantemente uma hidrocefalia supratentorial, por estenose do aqueduto, o que causava hipertensão intracraniana.

Não se verificaram registos de outra sintomatologia compressiva tais como alterações visuais ou náuseas.

Evolução Imagiológica

O diâmetro máximo dos adenomas, no geral, na avaliação inicial foi em média de 12,45 +/- 9,02 mm e no último exame de seguimento de 12,88 +/- 9,71 mm; correspondendo a um crescimento médio do diâmetro máximo de 0,2 mm/ano e a um aumento percentual médio de 3,7%. Em termos estatísticos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e primeiro controlo anual (t -test, $p = 0,660$), nem entre média dos diâmetros máximos inicial e final (t -test, $p = 0,312$).

Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional ($n = 14$, 47% adenomas), o crescimento foi, em média, de 0,55 mm/ano. Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que evidenciaram crescimento (t -test, $p < 0,001$). Destas, ao fim de um ano, quatro (44% dos nove) macroadenomas evidenciaram aumento enquanto que três (60% dos 5) dos microadenomas cresceram.

Ao longo do seguimento, verificou-se estabilidade das lesões em 12 (40%) casos e diminuição das dimensões das mesmas em quatro (13%).

Microadenomas

O diâmetro máximo na avaliação inicial foi em média de 5,12 +/- 2,12 mm e no último exame de seguimento de 4,89 +/- 2,98

mm no total. Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional (39%), o diâmetro máximo na avaliação final foi de 6,42 +/- 2,75 mm, correspondendo a uma taxa de crescimento, em média, de 0,63 mm/ano.

Macroadenomas

O diâmetro máximo na avaliação inicial foi em média de 18,06 +/- 8,19 mm. Um dos adenomas apresentava 43 mm de maior diâmetro, com alterações dos campos visuais, tratando-se de um macroadenoma gigante com indicação cirúrgica, que o doente recusou.

No último exame de seguimento o diâmetro máximo foi de 18,98 +/- 8,53 mm, no total. Se avaliado o subgrupo das lesões que mostraram aumento dimensional (53%), o diâmetro máximo na avaliação final foi de 19 +/- 7,05 mm, correspondendo a uma taxa de crescimento, em média, de 0,69 mm/ano.

Estudo Endocrinológico

Foi verificada a presença de hipopituitarismo parcial e assintomático em um doente na primeira avaliação, com macroadenoma, com déficit dos eixos tireoideu, da somatotropina e cortico-suprarrenal, tendo iniciado substituição hormonal com levotiroxina sódica e prednisolona. Um doente do sexo masculino desenvolveu hipopituitarismo com déficit de isolado de testosterona após 2 anos de seguimento, ainda que sem aparente crescimento lesional ou apoplexia pituitária, que se optou por não compensar.

À data do diagnóstico, verificou-se a presença de hiperprolactinemia (todos os valores < 100 ng/mL) em cinco dos adenomas (16,67%), quatro dos quais eram macroadenomas, tendo sido, nestes casos, considerada a compressão da haste como etiologia mais provável. Um destes casos é o da primeira doente referida com hipopituitarismo, cuja hiperprolactinemia evoluiu no seguimento inicialmente de 41,5 ng/mL para 65 ng/mL mas posteriormente foi progressivamente reduzindo, provavelmente devido a medicação. Num dos casos de microadenoma, a causa da hiperprolactinemia foi atribuída a toma de neurolépticos.

Estudo Neuro-oftalmológico

Foram registadas alterações campimétricas atribuídas ao adenoma (perda concêntrica, hemianopsia unitemporal ou bitemporal) em cinco (16,7%) doentes com macroadenomas, dois dos quais já mostravam atrofia ótica. Os diâmetros máximos dos adenomas, nestes casos, estavam compreendidos entre 14-43 mm e em quatro casos existia suspeita imagiológica de compressão quiasmática. Em três outros casos o exame de imagem mostrava contacto quiasmático sem, contudo, serem documentadas alterações na avaliação neuro-oftalmológica.

Tratamento

Ao longo do seguimento foram propostos para cirurgia cinco doentes, sendo que um destes recusou e os restantes aguardam cirurgia. O motivo pelo qual foi realizada a proposta cirúrgica nos casos mencionados, deveu-se à obliteração da cisterna supressellar e/ou compressão quiasmática documentada nos exames imagiológicos, em alguns casos associada a crescimento do tumor e/ou a alterações visuais.

Discussão

O presente estudo caracteriza e descreve a história natural dos adenomas não-funcionantes incidentais no decorrer do seu seguimento no nosso centro hospitalar. A prevalência de adenomas não-funcionantes incidentais na amostra estudada foi 28%, o que está de acordo com o descrito na literatura recente.⁹⁻¹²

Foram incluídos os adenomas identificados incidentalmente no contexto de cefaleia uma vez que se entende serem queixas inespecíficas, muitas vezes mal-esclarecidas/multifatoriais, embora se saiba que a presença de uma massa poderá provocar o «estiramento» e compressão de estruturas, aumento da pressão intracraniana e cefaleia subsequente, assim como outro tipo de sintomas como vômitos, perda de acuidade visual e/ou alterações óculo-motoras. Esta inclusão está de acordo com a definição da Endocrine Society¹³ para os incidentalomas hipofisários. Foi interessante verificar que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho da lesão, o que pode apoiar o facto de as cefaleias não estarem relacionadas com a lesão adenomatosa em si mas, provavelmente, com outra etiologia. Losa,¹⁰ mostrou que os doentes com ANF incidentais (habitualmente mais pequenos), realizaram um exame de imagem mais frequentemente por cefaleia do que os não incidentais.

Relativamente a outros trabalhos recentes,^{9,10} esta série apresentou menor prevalência de alterações neuro-oftalmológicas (16,7%) e endocrinológicas, nomeadamente, a presença de hipopituitarismo no diagnóstico (3,3%) e no seguimento (6,6%).

Este estudo mostra maior proporção de lesões com aumento dimensional ao longo do seguimento quando comparada com outras séries, nas quais 10,6% dos microadenomas e 24,1% dos macroadenomas registaram progressão.^{14,15} Constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a média dos diâmetros máximos inicial e final nas lesões que evidenciaram crescimento (*t-test*, *p* < 0,001).

Contrariamente ao verificado neste estudo, os mesmos autores mostraram que, dentro das lesões que apresentaram redução de tamanho, esta redução foi maior nos macroadenomas do que nos microadenomas.^{14,15}

As diferenças destes resultados podem, em parte, ser explicadas por diferentes tempos na realização dos controlos imagiológicos e realização dos mesmos em diferentes centros, com diferentes equipamentos, diferentes radiologistas, sendo por vezes valores menores que 1 mm, pelo que a interpretação da progressão tumoral deve ser cautelosa.

Sabe-se que tumores com > 1 cm (macroadenomas) podem mostrar maior propensão para progressão pelo que o tratamento cirúrgico poderá ser equacionado, inicialmente, para lesões com > 2 cm de maior diâmetro.² Nesta amostra apenas um dos macroadenomas que progrediu apresentava > 2 cm na avaliação inicial.

Na tentativa de avaliar o cumprimento das recomendações internacionais, verificámos que, os intervalos de controlo imagiológico não foram cumpridos sendo, por norma, mais espaçados do que os recomendados.^{3-8,13} O segundo exame de imagem realizado para controlo da lesão adenomatosa foi realizado, em média, 1,74 anos ou 20,88 meses. O intervalo de tempo de seguimento após imagiológico médio foi maior nos macroadenomas (23,76 meses) comparativamente aos microadenomas (17,28 meses).

Conclusão

O seguimento dos ANFi, particularmente nos macroadenomas, mostra-se necessário dado a possibilidade de apresentarem alterações oftalmológicas subclínicas, mostrar crescimento lesional e alterações endocrinológicas ao longo do tempo, muitas vezes pouco valorizadas no sentido de levar a algum tipo de intervenção potencialmente benéfica. Nos primeiros 6 anos de seguimento destas lesões, o seguimento clínico, imagiológico e hormonal mostrou ser inócuo, não tendo contribuído para agravamento de eventuais alterações iniciais, contudo recomenda-se uma vigilância mais atenta no caso de maiores dimensões iniciais, imagem

de contacto/compressão dos nervos óticos/quiasma, sintomatologia de novo e principalmente se mostrar progressão tumoral.

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 pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia 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).

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

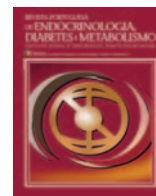
References / Referências

- Chen Y, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012; 96:333–42. doi: 10.1159/000339823.
- Vieira LN, Boguszewski CL, Araújo LA, Bronstein MD, Miranda PA, Musolino NR, et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60:374-90.
- Aghi MK, Chen CC, Fleseriu M, Newman SA, Lucas JW, Kuo JS, et al. Congress of Neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: executive summary. *Neurosurgery*. 2016;79:521–3. doi: 10.1227/NEU.0000000000001386.
- Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E536–8. doi: 10.1227/NEU.0000000000001390.
- Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E533–5 doi: 10.1227/NEU.0000000000001389.
- Chen CC, Carter BS, Wang R, Patel KS, Hess C, Bodach ME, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E524-6. doi: 10.1227/NEU.0000000000001391.
- Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E527-9. doi: 10.1227/NEU.0000000000001387.
- Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for the Management of Patients With Residual or Recurrent Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79:E539-40. doi: 10.1227/NEU.0000000000001385.
- Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Villabona C, et al. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. *Horm Metab Res*. 2017;49:654-9. doi: 10.1055/s-0043-115645.
- Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169: 735–42. doi: 10.1530/EJE-13-0515
- Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018; 21:130-7. doi: 10.1007/s11102-018-0874-6.
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, et al. Endocrinology Society non-functioning pituitaryadenoma work-group. Management of clinically nonfunctioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol*. 2015;76:239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:894 – 904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
- Molitch ME. Management of incidentally found nonfunctional pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:543–53. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.003.
- Molitch M. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas – a review. *JAMA*. 2017;317:516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
- Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018; 21: 162-7. doi: 10.1007/s11102-017-0856-0.
- Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:111-8. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Consenso

Relatório da Ecografia da Tireoide: Recomendações do Grupo de Estudo da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



Luís Raposo^{a,b,c}, Maria João Oliveira^{a,d}, Ana Paula Marques^{a,e}, João Capela^{a,f}, Fernando Rodrigues^{a,g}, Teresa Martins^{a,g}, Cristina Ribeiro^{a,h}, Sandra Paiva^{a,h}, Miguel Melo^{a,h}, Catarina Saraiva^{a,c}, Isabel Manita^{a,i}, Gustavo Rocha^{a,d}, Teresa Azevedo^{a,j}, Cláudia Freitas^{a,l} e Grupo de Estudo da Tireoide

^a Grupo de Estudo da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, diabetes e Metabolismo, Portugal

^b EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^d Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^e Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

^f Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

^g Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

^h Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ⁱ Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^j Hospital Infante D. Pedro, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

^l Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-11-14

Accepted/Aceite: 2019-12-13

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doenças da Tireoide/diagnóstico por imagem;

Ecografia;

Ecografia de Intervenção;

Neoplasias da Tireoide/diagnóstico por imagem;

Nódulo da Tireoide/diagnóstico por imagem

Keywords:

Thyroid Diseases/diagnostic imaging;

Thyroid Neoplasms/diagnostic imaging;

Thyroid Nodule/diagnostic imaging;

Ultrasonography;

Ultrasonography, Interventional

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: luisraposoendo@gmail.com (Luís Raposo)

Avenida Fernão de Magalhães, n.º 1326, 5.º andar,
4350-157 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/na190046>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

A ecografia tiroideia é o exame de imagem de primeira linha na investigação da patologia estrutural da tireoide. A utilização de sistemas de classificação do risco de malignidade dos nódulos da tireoide, em função das suas características ecográficas, veio conferir à ecografia tiroideia um papel determinante na seleção dos nódulos com indicação para citologia aspirativa com agulha fina da tireoide. Os relatórios da ecografia tiroideia precisam de ser adaptados a esta realidade. Assim, a adoção de um modelo de relatório estruturado de ecografia da tireoide, que inclua a utilização de um léxico comum e a informação suficiente para a classificação do risco dos nódulos da tireoide torna-se premente. Em Portugal, a qualidade dos relatórios de ecografia da patologia nodular da tireoide, definida pela capacidade de classificar corretamente o risco de malignidade dos nódulos, poderá ser baixa. Com o objetivo de contribuir para uma melhor qualidade dos relatórios de ecografia da tireoide, o Grupo de Estudo da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo propôs-se estabelecer recomendações sobre a elaboração de um relatório estruturado da ecografia tiroideia, tendo por base a classificação EU-TIRADS da European Thyroid Association, assim como sobre princípios e termos a utilizar na sua descrição.

Thyroid Ultrasound Report: A Position Statement of the Thyroid Study Group of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

A B S T R A C T

Thyroid ultrasound is the first-line imaging exam in the investigation of thyroid structural disease. The use of thyroid nodule malignancy risk classification systems according to their ultrasound characteristics has given the thyroid ultrasound a determining role in the selection of which nodules have indication for thyroid fine needle aspiration and cytology. Thyroid ultrasound reports need to be adapted to this reality. Thus, the adoption of a structured thyroid ultrasound report model that includes the use of a common lexicon and sufficient information to classify the risk of thyroid nodules becomes urgent. The quality of thyroid nodule ultrasound reports, defined by the ability to correctly classify the risk of

nodule malignancy, may be low in Portugal. In order to contribute to an improvement in the quality of thyroid ultrasound reports, the Thyroid Study Group of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism intended to establish recommendations on the elaboration of a structured report of thyroid ultrasound, based on the EU-TIRADS classification of the European Thyroid Association, as well as to establish principles and terminologies to be used in their implementation.

Introdução

A patologia nodular da tiroide é uma das patologias endócrinas mais frequentes. A prevalência de nódulos palpáveis em áreas iodo-suficientes pode atingir 5% na mulher e 1% no homem.¹⁻³

Por outro lado, a prevalência ecográfica dos nódulos da tiroide é de 19% a 68%.^{1,4-6}

A investigação dos nódulos da tiroide assume relevância clínica pelo risco de malignidade. De facto, cerca de 7%-15% dos nódulos da tiroide são malignos.^{1,7,8}

O cancro da tiroide é o tumor endócrino mais frequente e a sua prevalência é dependente de vários fatores: idade, sexo, antecedentes pessoais de exposição a radiação, história familiar e outros.¹

Em Portugal, de acordo com dados do Registo Oncológico Nacional de 2010,⁹ a taxa de incidência anual bruta e padronizada (para a população europeia) do cancro da tiroide era de 15,3 e 13,7/100 000 habitantes, respetivamente. Trata-se do décimo tumor mais incidente em Portugal e nas mulheres ocupa o terceiro lugar a seguir ao cancro da mama e do cólon.

A ecografia da tiroide é o exame imagiológico de primeira escolha para o estudo da patologia nodular da tiroide e deverá ser realizada sempre que há essa suspeita.¹

A utilização de sistemas de classificação do risco de malignidade dos nódulos da tiroide, em função das suas características ecográficas, veio conferir à ecografia tiroideia um papel determinante na investigação da patologia nodular da tiroide e na seleção dos nódulos com indicação para citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) da tiroide.

De forma semelhante à classificação BI-RADS usada no estudo ecográfico mamário, foi introduzida, em 2009, por Horvath e colaboradores, a classificação TI-RADS para a patologia nodular da tiroide.¹⁰ Posteriormente, vários autores e sociedades científicas propuseram alterações a esta classificação inicial.²⁻¹⁸ Destacam-se pela sua divulgação os sistemas de classificação da Korean Society of Thyroid Radiology,²² da American Thyroid Association (ATA),¹ do American College of Radiology (ACR)²³ e da European Thyroid Association (ETA).²⁶ O sistema de classificação EU-TIRADS (*European Thyroid Imaging and Reporting Data System*) proposto em 2017 pela ETA tem tido ampla adesão na Europa.

Os vários sistemas de classificação do risco de malignidade têm como base as características ecográficas dos nódulos. A presença de microcalcificações,²⁷⁻²⁹ a forma “mais alta do que larga”²⁷⁻²⁹ e os limites irregulares (espiculados ou lobulados)^{28,29} poderão ter um elevado valor preditivo no diagnóstico de malignidade. A hipocogenicidade marcada tem menor sensibilidade diagnóstica que as três características anteriores, mas apresenta elevada especificidade nos nódulos sólidos^{30,35} (Tabela 1).

A comparação da *performance* dos mais recentes sistemas de estratificação do risco de malignidade dos nódulos da tiroide não mostrou claras diferenças entre eles.³¹⁻³⁵

Tabela 1. Características ecográficas suspeitas de malignidade

| | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|
| Microcalcificações | 39,5 – 54,0 * | 81,0 - 87,0 * |
| Forma “mais alta do que larga” | 26,7 – 53,0 * | 93,0 – 96,6 * |
| Limites irregulares | 50,5 – 56,0 * | 79,0 – 83,1 * |
| Hipocogenicidade marcada | 26,5 ** | 94,3 ** |

* Sensibilidade e especificidade estimadas por meta-análises^{27,28}

** Sensibilidade e especificidade estimadas em estudo incluindo 155 nódulos³⁰

Independentemente do sistema de classificação utilizado é fundamental que os relatórios de ecografia tiroideia sejam adaptados por forma a integrarem a informação mínima necessária para permitir a classificação dos mesmos. Nesse sentido, a adoção de um modelo de relatório padronizado de ecografia da tiroide que inclua a utilização de um léxico comum³⁶ e a informação suficiente^{37,38} para a classificação do risco dos nódulos da tiroide torna-se premente. A utilização destes novos sistemas de classificação poderá aumentar a qualidade dos relatórios de ecografia da tiroide.³⁹

Vários estudos têm sugerido que, na prática clínica, os relatórios de ecografia poderão, em muitos casos, não estar ainda adequados a esta nova realidade.⁴⁰ Em Portugal, na prática clínica, a adesão dos médicos responsáveis pela realização da ecografia tiroideia aos sistemas de classificação do risco de malignidade dos nódulos da tiroide é muito baixa.

O Grupo de Estudo da Tiroide (GET) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo propôs-se elaborar recomendações sobre o modelo de relatório da ecografia tiroideia, assim como sobre os princípios e termos a utilizar na sua descrição.

Metodologia

Para a elaboração das recomendações do GET sobre o relatório de ecografia tiroideia foi criado um grupo de trabalho constituído por membros do GET e que incluiu médicos de várias especialidades com experiência comprovada na área. Este grupo de trabalho fez uma revisão narrativa da literatura sobre propostas de padronização do modelo de relatório da ecografia tiroideia e sobre o léxico a utilizar na descrição ecográfica da tiroide e das estruturas adjacentes. Foi também feita uma revisão das recomendações sobre o assunto de várias sociedades científicas das áreas da Endocrinologia, Tiroidologia e Radiologia.

Com base na revisão da literatura foi elaborado um primeiro documento que foi submetido a ampla discussão dentro do grupo de trabalho em reunião com presença física dos participantes. Foi aceite por todos os participantes a regra de unanimidade das decisões sobre as recomendações a propor pelo grupo de trabalho. Foi usado um método de agregação implícito das decisões dos participantes em todas as fases da elaboração do documento com base na votação simples (concordância ou discordância) até se atingir unanimidade. Após a reunião presencial, o documento inicial foi modificado para incluir todas as alterações sugeridas pelos participantes em que houve unanimidade de decisão. Esta nova versão do documento foi distribuída a todos os participantes para revisão e sugestão de alterações. Sempre que um dos participantes sugeriu uma alteração, o documento foi modificado e enviado novamente aos participantes para votação e recolha de opiniões sobre a alteração proposta, sendo tomada uma decisão por unanimidade sobre a sua rejeição ou aceitação. Após as devidas correções foi concretizada uma proposta final do documento, aprovada consensualmente por todos os membros do grupo de trabalho, que foi submetida a todos os membros do GET para discussão pública e aprovada na Reunião de Primavera do GET de 25 de Maio de 2019.

Recomendações

I. Modelo estruturado do relatório da ecografia tiroideia

A utilização de um modelo estruturado do relatório da ecografia tiroideia poderá contribuir para uma maior uniformização e qualidade da informação fornecida pelo mesmo (Tabela 2).

Tabela 2. Modelo estruturado do relatório da ecografia tiroideia

| | |
|---|---|
| Identificação | Data do exame Nome do utente Data de nascimento Sexo |
| Informação clínica | Indicação do exame Exames prévios (ecográficos, cintigráficos ou citológicos) Antecedentes pessoais ou familiares de cancro da tiroide ou de síndromes genéticas com risco acrescido Antecedentes pessoais de radioterapia cervical Diagnóstico prévio de doença autoimune da tiroide Intervenções terapêuticas prévias (medicação com antitiroideus / levotiroxina, terapêutica com Iodo 131, cirurgia ou outras) |
| Características gerais da tiroide | Localização Morfologia |
| Dimensões da tiroide | Três diâmetros do LD e LE e espessura do istmo Volume da tiroide Componente mergulhante Desvio da traqueia |
| Estrutura ecográfica global da tiroide | Homogeneidade Ecogenicidade Vascularização |
| Nódulos da tiroide | Localização Dimensões (3 diâmetros) / Volume Limites Forma Composição (conteúdo) Ecogenicidade Focos hiperecogénicos Vascularização Classificação EU-TIRADS |
| Estruturas adjacentes da tiroide | Quisto do canal tireoglossal Paratiroideais aumentadas de volume Gânglios cervicais |
| Conclusões | Exame normal ou descrição da patologia Identificação dos nódulos com indicação para CAAF Referência a alterações ecográficas sugestivas de doença autoimune da tiroide Comparação com exames ecográficos anteriores |

a) Identificação

Identificação do tipo de exame ecográfico e data da sua realização, do doente (nome, data de nascimento/idade e sexo) e dos médicos que solicitam e realizam o exame.

b) Informação clínica

Indicação do exame (bócio, disfunção tiroideia ou outra).
Ecografia tiroideia ou outros exames prévios.
Informação clínica relevante.

c) Características gerais da tiroide

Localização (habitual ou ectópica) e morfologia (normal ou não).

d) Dimensões da tiroide

Registo dos 3 maiores diâmetros de cada lobo: transversal ou latero-lateral (T) e ântero-posterior (AP) no plano transversal e longitudinal (L) no plano longitudinal.

Registo da espessura do istmo (diâmetro AP, no plano transversal) se aumentada (> 5 mm).

Avaliação das dimensões globais da tiroide de forma qualitativa (dimensões diminuídas, normais ou aumentadas) e/ou quantitativa através do registo da soma do volume dos dois lobos tiroideus.

Se a tiroide está aumentada de volume (bócio) referir se se trata de bócio difuso ou afetando sobretudo ou apenas um lobo tiroideu e se há desvio da traqueia ou suspeita de componente mergu-

lhante por não visualização do polo inferior dos lobos envolvidos.

e) Estrutura ecográfica global da tiroide

O parênquima tiroideu deverá ser caracterizado ecograficamente quanto à sua homogeneidade (homogéneo ou heterogéneo) e ecogenicidade (normal, hipoeecogénico ou hiperecogénico).

Poderá ser feita uma avaliação qualitativa da vascularização global da tiroide (normal, diminuída ou aumentada).

f) Patologia nodular da tiroide

Deverá ser feita a referência à presença ou não de nódulos da tiroide (nódulo único ou bócio multinodular).

g) Descrição dos nódulos da tiroide

Apesar de existirem outras recomendações muito divulgadas de classificação do risco ecográfico de malignidade dos nódulos da tiroide, tais como as da Korean Society of Thyroid Radiology²² ou da ATA¹ ou ACR,²³ propõe-se a utilização das recomendações EU-TIRADS da ETA²⁶ para a classificação do risco, assim como, para a indicação de CAAF dos nódulos da tiroide, com o objetivo de uniformizar e facilitar a interpretação dos relatórios. A recente classificação EU-TIRADS, de ampla divulgação na Europa, é de fácil utilização e não mostrou inferioridade em comparação com outras metodologias de classificação.

Deverão ser descritos todos os nódulos com risco elevado

(EU-TIRADS 5), independentemente do seu tamanho.²⁶ Estes nódulos têm indicação para citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) se a maior dimensão é superior a 10 mm; os nódulos ≤ 10 mm poderão não ser submetidos a CAAF e ter indicação para vigilância ecográfica se não houver gânglios suspeitos e o doente aceitar a realização regular de ecografia.

Deverá ser considerada a descrição de todos os nódulos com risco intermédio (EU-TIRADS 4) com maior dimensão superior a 5 mm e deverão ser descritos os nódulos com indicação para CAAF (maiores que 15 mm) de acordo com a classificação EU-TIRADS.²⁶

Deverá ser considerada a descrição de todos nódulos com risco baixo (EU-TIRADS 3) com maior dimensão superior a 10 mm e deverão ser descritos os nódulos com indicação para CAAF (maiores que 20 mm) de acordo com classificação EU-TIRADS.²⁶

Deverá ser considerada a descrição de nódulos benignos (EU-TIRADS 2), incluindo os quistos puros e os nódulos completamente espongiiformes, se se tratar de nódulo único, se apresentarem maior dimensão superior a 20 mm ou se valorizados clinicamente.

Se todos os nódulos são menores ou iguais a 10 mm e nenhum deles tem risco elevado (EU-TIRADS 5) poderá utilizar-se o termo tiroide / bócio micronodular e ser referido apenas o intervalo de variação da dimensão dos nódulos (p. ex. dimensões entre 4 e 6 mm).

No bócio multinodular deverão ser descritos, se presentes, pelo menos 3 nódulos de acordo com critérios de risco de malignidade e dimensão e todos os nódulos com indicação para CAAF de acordo com a classificação EU-TIRADS.²⁶

Para uma correta classificação do risco de malignidade deverão ser sempre avaliadas as seguintes características dos nódulos: localização, maior dimensão, limites, forma, conteúdo, ecogenicidade e presença ou não de focos hiperecogénicos.

Localização

Deverá ser sempre descrita a localização o mais exata possível de cada nódulo na tiroide.

Se um nódulo tem localização adjacente à cápsula tiroideia deverá ser descrita a deformação ou infiltração da mesma ou a invasão de estruturas adjacentes (extensão extratiroideia).²⁶

Dimensões

Deverão ser descritos os três diâmetros máximos dos nódulos (transversal, ântero-posterior e longitudinal) e poderá ser calculado o volume.

Os diâmetros transversal e ântero-posterior deverão ser medidos no plano transversal e o diâmetro longitudinal deverá ser medido no plano longitudinal.

Se existir halo, as medições deverão ser feitas na margem externa do halo.²³

Limites (ou margens)

Caracterização dos limites do nódulo: bem definidos, irregulares (espiculados ou lobulados) ou mal definidos.

O halo deverá ser descrito quando presente.

Forma

Caracterização da forma do nódulo: redonda/oval, irregular ou mais alta do que larga.

Composição (conteúdo)

Caracterização do conteúdo do nódulo: sólido, misto predominantemente sólido, misto predominantemente quístico, quístico

puro, predominantemente espongiiforme, espongiiforme puro ou não avaliável.

Poderá ser referida a ausência ou presença de um reforço posterior.

Ecogenicidade

Caracterização da ecogenicidade do nódulo: hiperecogénico, isoecogénico, hipoeecogénico, muito hipoeecogénico, anecogénico, heterogéneo ou não avaliável.

Se o componente sólido de um nódulo apresentar áreas com ecogenicidades diferentes (nódulo heterogéneo) deverá ser feita referência à ecogenicidade do componente dominante e a componente hipoeecogénico ou muito hipoeecogénico quando presente, mesmo que não dominante.

Focos hiperecogénicos

Deverão ser referidos os focos hiperecogénicos sempre que presentes: focos hiperecogénicos punctiformes/microcalcificações, macrocalcificações, calcificações lineares periféricas (ou em anel ou tipo casca de ovo⁴⁴ “eggshell”), cristais de colóide / artefactos tipo cauda de cometa (“comet-tail”) ou focos hiperecogénicos de significado indeterminado.^{21,26}

Vascularização

Poderá ser avaliada a vascularização do nódulo.

A vascularização poderá ser periférica, intranodular, mista (fluxo periférico e intranodular) ou ausente.

h) Estruturas adjacentes à tiroide

Estudo imagiológico dos tecidos moles acima do istmo: referir, se presente, lobo piramidal ou quisto do canal tireoglossal.⁴⁴

Estudo imagiológico dos tecidos moles peri-tiroideus: referir, se presentes, nódulos que pela sua localização e características ecográficas sugiram paratiroides aumentadas de volume.

Deverão ser avaliados os compartimentos ganglionares cervicais (I a VII) e referida a presença ou não de adenopatias.²⁶ Se avaliação não é normal, mencionar o motivo: numérico e/ou dimensional e/ou estrutural. Os gânglios deverão ser descritos em relação à sua localização, às suas dimensões e às suas características estruturais.

i) Conclusões

Exame normal ou tipo de patologia identificada.²⁶

Comparação com exames ecográficos anteriores (quando disponíveis).

Referência aos nódulos com indicação para CAAF de acordo com as recomendações EU-TIRADS.

Referência a alterações ecográficas sugestivas de doença autoimune da tiroide quando presentes.

II. Texto de apoio: conceitos, definições e recomendações

1. Na ecografia da tiroide deverá ser usado um transdutor (sonda) linear multifrequência, com frequências elevadas (7,5 a 15 MHz).
2. O exame ecográfico da tiroide deverá ser realizado com o doente em decúbito dorsal e com o pescoço em hiperextensão.⁴⁴
3. Recomenda-se a colheita de informação clínica relevante:
 - a) Outros exames prévios (ecográficos, cintigráficos ou citológicos).
 - b) Antecedentes pessoais ou familiares de cancro da tiroide ou de síndromes genéticas com risco acrescido.

- c) Antecedentes pessoais de radioterapia cervical.
 d) Diagnóstico prévio de doença autoimune da tiroide.
 e) Intervenções terapêuticas prévias (medicação com anti-tiroideos de síntese/ levotiroxina, terapêutica com Iodo 131, cirurgia, alcoolização ou termoablação).
4. Aquisição de imagens dos lobos tiroideos, direito e esquerdo, nos planos, longitudinal (sagital /crânio-caudal) e transversal (axial).⁴⁴
 5. Para a descrição das 3 dimensões de cada lobo tiroideu e dos nódulos da tiroide convencionam-se que deverá ser seguida a seguinte ordem: transversal, ântero-posterior e longitudinal (T-AP-L).
 6. O volume de cada lobo (em cm³ ou mL) pode ser calculado usando a fórmula proposta pela Organização Mundial de Saúde: (T x AP x L) x 0,479.⁴²
 7. Se a morfologia da tiroide não é normal, por ausência de um dos lobos ou da tiroide na sua localização habitual (loca tiroideia), identificar se possível a causa (malformação congénita ou cirurgia prévia).
 8. A heterogeneidade do parênquima pode ser identificada por uma ecoestrutura difusamente grosseira e/ou pela presença de septos hiperecogénicos e/ou de pseudonódulos.
 9. A heterogeneidade e/ou hipocogenicidade difusa da tiroide e/ou o aumento da espessura do istmo podem sugerir a presença de doença autoimune da tiroide.⁴³
 10. Os critérios de risco ecográfico de malignidade devem sobrepor-se ao critério dimensão/volume na seleção dos nódulos a descrever no relatório.²¹
 11. Para afirmar a presença de nódulo da tiroide é necessário que a lesão em causa esteja presente nos planos transversal e longitudinal. Se tal não acontecer poderá utilizar-se o termo “pseudonódulo”.³⁸
 12. Na descrição dos nódulos da tiroide deverá ser referida a sua localização no istmo, em um dos lobos tiroideos (direito ou esquerdo) ou no lobo piramidal.
 13. Para maior precisão da localização, cada lobo pode ser dividido em 3 andares no plano longitudinal (superior ou proximal, médio e inferior ou distal). Cada um destes 3 andares pode ser ainda subdividido em anterior/posterior e lateral/medial.
 14. O istmo também pode ser dividido em direito, esquerdo e central.
 15. A cápsula tiroideia pode ser deformada por um nódulo sem interrupção da sua hiperecogenicidade.
 16. A extensão extratiroideia define-se pela extrusão de material sólido do nódulo através da cápsula tiroideia.²⁶
 17. O cálculo do volume do nódulo pode ser útil para o seguimento do crescimento nodular e ser efetuado através da fórmula elipsoide: (T x AP x L) x (π / 6), em que π / 6= 0,524.²¹
 18. Margem ou limites do nódulo da tiroide refere-se aos limites ou interface entre o nódulo e o parênquima tiroideu, a cápsula tiroideia ou estruturas extratiroideias adjacentes.^{26,35}
 19. Os limites de um nódulo da tiroide são uniformes ou bem definidos se não apresentam interrupções, se permitem uma fácil separação entre o nódulo e o parênquima tiroideu adjacente e são regulares.
 20. Os limites de um nódulo da tiroide podem ser irregulares (espiculados ou lobulados).
 21. Os limites espiculados são definidos como margens espiculadas, recortadas ou com ângulos agudos, com ou sem extrusão de material sólido do nódulo para o parênquima tiroideu adjacente.
 22. Os limites lobulados referem-se a protusões focais e arredondadas (lóbulos) para o parênquima tiroideu adjacente.
 23. Os limites de um nódulo da tiroide podem ser descritos como mal definidos quando não permitem uma fácil separação entre o nódulo e o parênquima tiroideu adjacente. Estes nódulos não têm margens irregulares.
 24. Quando existe um halo (anel menos ecogénico em redor do nódulo) as suas características poderão ser descritas: continuidade (completo ou incompleto); espessura (fino ou espesso); uniformidade da espessura (uniforme ou irregular). A ausência de halo poderá aumentar o risco de malignidade.²⁹
 25. A composição refere-se ao conteúdo do nódulo, ou seja, à presença de componente sólido e/ou de componente quístico e à proporção de cada um.
 26. Um nódulo sólido é composto apenas ou na maior parte por componente sólido, com um componente quístico < 10%, com escassos espaços quísticos de pequenas dimensões.²⁶
 27. Um nódulo misto apresenta componentes sólidos e quísticos e pode ser denominado predominantemente sólido se o componente sólido ocupa pelo menos 50% do volume do nódulo ou predominantemente quístico se o componente sólido ocupa menos de 50% do volume do nódulo.^{21,22,26,35}
 28. Um nódulo quístico puro apresenta um conteúdo quase completamente quístico.^{26,35}
 29. O conteúdo de um nódulo poderá não ser avaliável em presença de macrocalcificação.²³
 30. Define-se um nódulo como espongiiforme se é composto predominantemente (> 50%) por espaços microquísticos separados por septos finos ecogénicos.^{21,22,23,35} Deverá ser referido se se trata de nódulo completamente (100%) espongiiforme.²⁶
 31. O componente sólido dos nódulos mistos poderá ser caracterizado no que se refere à sua posição relativa: excêntrico *versus* concêntrico.³⁵ Um componente sólido excêntrico (periférico) que forma um ângulo agudo com a parede do nódulo poderá ter maior risco de malignidade.³⁵
 32. Define-se a ecogenicidade de um nódulo da tiroide pelo grau de ecogenicidade do componente sólido não calcificado do nódulo, por comparação com o parênquima tiroideu adjacente.²⁶
 33. Um nódulo é classificado como muito hipocogénico se apresentar menor ecogenicidade do que a dos músculos adjacentes do pescoço.^{21,23,26}
 34. O nódulo anecogénico é definido por uma hipocogenicidade marcada e intenso reforço posterior. Aplica-se o termo a nódulos quísticos ou quase completamente quísticos.²³
 35. Define-se a homogeneidade do componente sólido de um nódulo pela presença de apenas um tipo de componente sólido com ecogenicidade constante (nódulo homogéneo). Se houver componentes sólidos com ecogenicidades diferentes o nódulo deverá ser classificado como heterogéneo.²⁶
 36. Nos nódulos heterogéneos deverá ser referida a existência de componente hipocogénico, se presente, e indicado o componente dominante (predominantemente hiperecogénico, isocogénico, hipocogénico ou muito hipocogénico).³⁵

37. Não deverá ser descrito como heterogêneo o nódulo misto com um componente sólido homogêneo.
38. Se a ecogenicidade do parênquima tiroideu está diminuída por presença de doença autoimune da tiroide a ecogenicidade do nódulo poderá ser avaliada por comparação com a ecogenicidade das glândulas salivares submandibulares.²⁶
39. A ecogenicidade de um nódulo poderá não ser avaliável em presença de macrocalcificações.²³
40. A forma do nódulo da tiroide deverá ser sempre descrita. Os nódulos mais altos do que largos (“*taller-than-wide*”) são definidos por uma razão do diâmetro ântero-posterior (AP) sobre o diâmetro transversal (T) superior a 1. Os restantes nódulos com razão ≤ 1 serão classificados quanto à forma como redondos/ovais ou irregulares.
41. Os focos hiperecogênicos são definidos como regiões focais de ecogenicidade muito marcada, por comparação com o parênquima tiroideu adjacente, no interior de um nódulo.
42. Os focos hiperecogênicos podem variar em tamanho, forma e localização (periférica ou interna) no nódulo e podem associar-se ou não a artefactos acústicos posteriores.
43. As macrocalcificações são definidas como focos hiperecogênicos > 1 mm, intranodulares e suficientemente grandes para apresentarem sombra acústica posterior.^{22,26}
44. As calcificações lineares periféricas, ou em anel, ou tipo casca de ovo (“*eggshell*”) são calcificações que ocupam a periferia do nódulo e que podem ser contínuas ou incompletas, com ou sem a extrusão de conteúdo sólido do nódulo.^{22,26}
45. Artefactos tipo cauda de cometa (“*comet-tail*”) ou cristais de colóide são um tipo de artefacto acústico resultante da reverberação das ondas sonoras. Os ecos mais profundos sofrem mais atenuação do que os mais superficiais e são recebidos com menor largura resultando numa forma triangular. Podem ser observados no interior do componente quístico de um nódulo em relação com cristais de colóide ou por reforço posterior da parede de microquistos I e podem ser divididos em punctiformes (menores ou iguais a 1 mm) e grandes (maiores que 1 mm).²³
46. Os focos ecogênicos punctiformes ou microcalcificações definem-se como imagens ecogênicas punctiformes (“*dot-like*”) localizados em área sólida do nódulo, com dimensões inferiores ou iguais a 1 mm e sem sombra acústica posterior (sem cone de sombra).^{21,22,26} De acordo com as recomendações do ACR²³, os focos ecogênicos punctiformes incluem, para além das microcalcificações, os artefactos tipo cauda de cometa punctiformes (com sombra acústica posterior) em áreas sólidas de um nódulo.
47. As microcalcificações localizadas em área sólida de um nódulo podem ser difíceis de distinguir dos cristais de colóide punctiformes. Se não for possível a distinção poderão ser descritos como focos hiperecogênicos de significado indeterminado.^{21,26}
48. A vascularização dos nódulos deverá ser, sempre que possível, avaliada. Em função do grau e localização, a vascularização dos nódulos pode ser classificada como ausente (ausência ou escasso fluxo), periférica (predomínio na periferia do nódulo), interna (predomínio no interior do nódulo) ou mista (com fluxo periférico e interno).
49. Se vários nódulos são confluentes e de difícil individualização deverá ser referida a dificuldade de monitorização evolutiva dos mesmos.
50. Se vários nódulos são confluentes e apresentam um padrão tipo “girafa” com nódulos predominantemente sólidos isoecogênicos ou hiperecogênicos separados por bandas hipoeecogênicas, poderá ser sugerido o doseamento dos anticorpos antitiroideus para exclusão de doença autoimune da tiroide.^{23,45} A presença de nódulos hiperecogênicos do tipo “cavaleiro branco” num parênquima hipoeecogênico também pode sugerir o diagnóstico de tiroidite autoimune.^{23,45}
51. Para uma avaliação completa do risco de malignidade dos nódulos tiroideus, e de acordo com classificação EU-TIRADS, deverão ser sempre referidos quando presentes cada um dos quatro critérios de suspeição: nódulo mais alto do que largo, limites irregulares, presença de microcalcificações e hipoeecogenicidade muito marcada.
52. O exame ecográfico da tiroide deverá incluir o estudo dos compartimentos ganglionares cervicais.^{23,26,46} Se avaliação não é normal, mencionar o motivo: numérico e/ou dimensional e/ou estrutural.
53. Poderá ser referida a presença de gânglios cervicais sem critérios dimensionais ou estruturais patológicos quando presentes em número aumentado.
54. Os gânglios cervicais deverão ser caracterizados em relação à sua localização, dimensões e ecoestrutura.^{41,46}
55. A localização dos gânglios cervicais deverá ser feita de acordo com a classificação do American Joint Committee on Cancer.⁴⁷
56. Na descrição dos gânglios em relação às suas dimensões deverão ser referidos o maior e o menor eixo (perpendicular ao maior eixo) e o valor da razão menor eixo/menor eixo ou da razão maior eixo/menor eixo.
57. O termo adenomegalia aplica-se se o gânglio cervical apresenta um maior eixo superior a 15 mm (de acordo com American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation) independentemente da referência às suas características estruturais.⁴⁸ Para alguns autores o termo aplica-se para gânglios cervicais com maior eixo superior a 10 mm ou mesmo inferior⁴⁹⁻⁵² (com exceção do compartimento II em que se poderá aplicar o ponto de corte de 15 mm).
58. O termo adenopatia poderá ser usado quando um gânglio apresenta aumento das suas dimensões e/ou alterações da sua ecoestrutura.
59. O termo adenopatia reativa aplica-se, se o gânglio cervical apresenta um maior eixo superior a 15 mm⁴⁸ e não se identificam alterações da sua ecoestrutura suspeitas de malignidade.
60. O termo adenopatia suspeita poderá ser utilizado se um gânglio apresenta alterações das suas características estruturais sugestivas de malignidade.
61. Na descrição dos gânglios em relação às suas características estruturais deverão ser referidas a forma, os limites, a ecogenicidade interna e a presença ou não de hilo hiperecogênico, áreas quísticas ou calcificações (microcalcificações ou outras).^{21,52}
62. Na descrição da forma de um gânglio cervical deverá ser considerada a razão entre o menor eixo e o maior eixo do gânglio.⁴⁶ Uma razão menor eixo/menor eixo $\leq 0,5$ (ou uma razão maior eixo/menor eixo ≥ 2) poderá ser considerada normal e o gânglio poderá ser descrito como fusiforme (ou ovalado/reniforme). Se o gânglio apresenta uma razão menor eixo/menor eixo maior que 0,5 (ou razão maior eixo/menor eixo menor que 2) o gânglio poderá ser descrito

como arredondado. A forma arredondada é um critério ecográfico suspeito de malignidade, com exceção dos gânglios submandibulares e parotídeos.^{49,50,52-55} A presença isolada de um menor eixo > 5 mm poderá levantar a suspeita de malignidade.^{50,55}

63. Os limites do gânglio poderão ser nítidos ou não.⁴⁶ Os gânglios cervicais inferiores têm, em geral, limites mais nítidos do que os superiores.^{49,53} Os gânglios metastizados têm em geral limites bem definidos, exceto se houver uma extensão extracapsular.^{46,56,57}
64. Os gânglios cervicais apresentam habitualmente uma ecogenicidade semelhante à dos músculos adjacentes. Na descrição da ecogenicidade interna, os gânglios serão considerados hipocogênicos ou hiperecogênicos se apresentarem uma ecogenicidade inferior ou superior à dos músculos, respetivamente. Apesar das metástases ganglionares cervicais serem, em geral, hipocogênicas,⁴⁶ as metástases do carcinoma papilar poderão ser hiperecogênicas.^{46,54-56,58,59}
65. Poderá ser avaliada a vascularização dos gânglios. Na descrição da vascularização deverá ser referido o seu tipo: ausência de vascularização, hilar, periférica ou mista. A vascularização predominantemente periférica é um critério ecográfico suspeito de malignidade.^{23,46,50,52,54,58}
66. A hipertrofia cortical focal ou excêntrica de um gânglio poderá ser um indicador de infiltração tumoral⁶⁰ e poderá ser definida por um aumento focal da espessura do córtex pelo menos 2 vezes superior à zona de menor espessura.⁶¹
67. Poderão ser ainda critérios ecográficos suspeitos de malignidade de um gânglio cervical a ausência de hilo hiperecogênico e a presença de áreas quísticas e/ou microcalcificações.^{23,50,54,56,62}

III. Aplicação GET ECO

Foi desenvolvida uma aplicação denominada GET ECO para apoio à elaboração do relatório estruturado da ecografia da tiroide, tendo como base as regras estabelecidas no presente consenso.

O acesso à aplicação GET ECO pode ser obtido através do site <https://get-eco.net/>.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio de todos os membros do Grupo de Estudo da Tiroide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo no desenvolvimento destas recomendações.

Acknowledgements

The authors are grateful for the support of all members of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism Thyroid Study Group in creating these recommendations.

Responsabilidades Éticas

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

Patrocinadores: As presentes recomendações desenvolvidas no seio do Grupo e Estudo da Tiroide tiveram o apoio da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

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.

Sponsors: These recommendations were developed within the Thyroid Study Group and were supported by the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism.

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

References / Referências

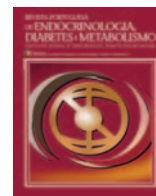
1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69:537-40.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1977;7:481-93.
4. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126:226-31.
5. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:699-706.
6. Moon JH, Hyun MK, Lee JY, Shim JI, Kim TH, Choi HS. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med*. 2018;33:753-62.
7. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-71.
8. Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA*. 2004;292:2632-42.
9. Portugal – Doenças Oncológicas em números – 2015. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Informação e Análise [consultado Jan 2019] Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx>.
10. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1748-51.
11. Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, et al. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:1257-66.
12. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrad M. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. *J Radiol*. 2011;92:701-13.
13. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011;12:1-4.
14. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260:892-9.
15. Kwak JY, Jung I, Baek JH, Baek SM, Choi N, Choi YJ, et al. Image reporting and characterization system for ultrasound features of thyroid nodules: Multicentric Korean retrospective study. *Korean J Radiol*. 2013;14:110-7.
16. Sánchez JF. TI-RADS classification of thyroid nodules based on a score modified according to ultrasound criteria for malignancy. *Rev Argent Radiol*. 2014;78: 138-48.
17. Seo H, Na DG, Kim JH, Kim KW, Yoon JW. Ultrasound-based risk stratification for malignancy in thyroid nodules: A four tier categorization system. *Eur Radiol*. 2015;25:2153-62.
18. Choi YJ, Baek JH, Baek SH, Shim WH, Lee KD, Lee HS, et al. Web-based malignancy risk estimation for thyroid nodules using ultrasonography characteristics: Development and validation of a predictive model. *Thyroid*. 2015;25:1306-12.
19. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TIRADS: description and reflections. *Ultrasonography*. 2016;35:25-38.

20. Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kim JK, Choi YJ, et al: Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid*. 2016;26:562-72.
21. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules: American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract*. 2016;22:622-39.
22. Shin JH, Baek JH, Chung J, Ha EJ, Kim JH, Lee YH, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17:370-95.
23. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:587-95.
24. Mahajan A, Vaish R, Arya S, Sable N, Pande S, Paul P, et al. Diagnostic performance of thyroid multimodal-imaging comprehensive risk stratification scoring (TMC RSS) system in characterizing thyroid nodules. *J Clin Oncol*. 2017;35:e17588. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e17588.
25. Ha SM, Ahn HS, Baek JH, Ahn HY, Chung YJ, Cho BY, et al. Validation of three scoring risk stratification models for thyroid nodules. *Thyroid*. 2017;27:1550-7.
26. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-37.
27. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1253-63.
28. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015; 25:538-50.
29. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170:R203-R211.
30. Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178:687-91.
31. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Beland MD, Szabunio MM, et al. Comparison of Performance Characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association Guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:1148-54.
32. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019;64:90-6. doi: 10.1007/s12020-019-01843-x.
33. Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X, Scheri R, Perkins J, Stang M, et al. A direct comparison of the ATA and TI-RADS ultrasound scoring systems. *Endocr Pract*. 2019;25:413-22. doi: 10.4158/EP-2018-0369.
34. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocrine Connect*. 2018;7:1-7. doi: 10.1530/EC-17-0336
35. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:95-102.
36. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:1272-9.
37. Su HK, Dos Reis LL, Lupo MA, Milas M, Orloff LA, Langer JE, et al. Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: a multidisciplinary consensus statement. *Thyroid*. 2014;24:1341-9.
38. Andrioli M, Carzaniga C, Persani L. Standardized ultrasound report for thyroid nodules: the endocrinologist's viewpoint. *Eur Thyroid J*. 2013;2:37-48.
39. Griffin AS, Mitsky J, Rawal U, Bronner AJ, Tessler FN, Hoang JK. Improved Quality of Thyroid Ultrasound Reports After Implementation of the ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System Nodule Lexicon and Risk Stratification System. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:743-8.
40. Symonds CJ, Seal P, Ghaznavi S, Cheung WY, Paschke R. Thyroid nodule ultrasound reports in routine clinical practice provide insufficient information to estimate risk of malignancy. *Endocrine*. 2018;61:303-7.
41. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedüs L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2:147-59.
42. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106:1338-40.
43. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci*. 2016;21:1006-12.
44. American Institute of Ultrasound in Medicine; American College of Radiology; Society for Pediatric Radiology; Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med*. 2013;32:1319-29.
45. Virmani V, Hammond I. Sonographic patterns of benign thyroid nodules: verification at our institution. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:891-5.
46. Ying M, Bhatia KSS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging*. 2014;13:658-69.
47. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
48. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:S1-S30.
49. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C. Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med*. 1996;15:431-6.
50. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3590-4.
51. van den Brekel TMW, Castelijns JA, Snow GB. The Size of Lymph Nodes in the Neck on Sonograms as a Radiologic Criterion for Metastasis: How Reliable Is It? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:695-700.
52. Oberkamp H, Zillner S, Overton JA, Bauer B, Cavallaro A, Uder M, et al. Semantic representation of reported measurements in radiology. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:5. doi: 10.1186/s12911-016-0248-9.
53. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:941-54.
54. Patel NU, McKinney K, Kreidler SM, Bieker TM, Russ P, Roberts K, et al. Ultrasound-based clinical prediction rule model for detecting papillary thyroid cancer in cervical lymph nodes: a pilot study. *J Clin Ultrasound*. 2016;44:143-51.
55. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med*. 2006;25:1531-7.
56. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8:48-56.
57. Lakshmi CR, Rao MS, Ravikiran A, Sathish S, Bhavana SM. Evaluation of Reliability of Ultrasonographic Parameters in Differentiating Benign and Metastatic Cervical Group of Lymph Nodes. *ISRN Otolaryngology*. 2014.[consultado Jan 2019]Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/238740>.
58. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic Approach for Evaluation of Lymph Node Metastasis From Thyroid Cancer Using Ultrasound and Fine-Needle Aspiration Biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:38-43.
59. Shin LK, Olcott EW, Jeffrey RB, Desser TS. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Ultrasound Q*. 2013;29:25-32.
60. Dudea SM, Lenghel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M. Ultrasonography of superficial lymph nodes: benign vs. malignant. *Med Ultrason*. 2012;14:294-306.
61. Cui XW, Hocke M, Jenssen C, Ignee A, Klein S, Schreiber-Dietrich D, et al. Conventional ultrasound for lymph node evaluation, update 2013. *Z Gastroenterol*. 2014;52:212-21.
62. Rosario PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1385-9.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tiroide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotiroidismo Primário no Adulto



Cláudia Freitas^a, Fernando Rodrigues^b, Gustavo Rocha^c, Helder Simões^{d,*}, Miguel Melo^e, Teresa Azevedo^f

Autores listados por ordem alfabética.

^a Médica Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar do Porto; Assistente Convidada do Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Médico Director de Serviço de Endocrinologia do IPO de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Médico Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^d Médico Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do IPO Lisboa Francisco Gentil; Assistente Convidado da Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Médico Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Professor Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^f Médica Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-11-14

Accepted/Aceite: 2019-12-13

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adulto;
Hipotiroidismo/diagnóstico;
Hipotiroidismo/etiologia;
Hipotiroidismo/tratamento

Keywords:

Adult;
Hypothyroidism/diagnosis;
Hypothyroidism/etiology;
Hypothyroidism/therapy

R E S U M O

O hipotiroidismo é uma patologia frequente com uma prevalência aproximada de 5% e uma proporção elevada de casos está por diagnosticar. A doença pode reduzir a qualidade de vida e causar sintomas inespecíficos que requerem elevada suspeição diagnóstica. A confirmação da doença é laboratorial e assenta no doseamento de *thyroid-stimulating hormone* (TSH) e T4livre. Os valores de referência para a TSH parecem variar de acordo com a idade. A tiroidite auto-imune é a principal causa de hipotiroidismo, mas existe um conjunto de outras situações clínicas que aumentam o risco de desenvolver a doença. A maioria dos casos de hipotiroidismo apresenta-se na forma de hipotiroidismo subclínico. Existe grande controvérsia em torno das consequências do hipotiroidismo subclínico e de eventuais benefícios do seu tratamento. As várias guidelines internacionais e análises sobre o tema divergem nas conclusões, e recentemente tem surgido evidência científica relevante nesta área. A levotiroxina constitui o tratamento essencial do hipotiroidismo e é um dos medicamentos mais prescritos a nível mundial. O tratamento obriga a monitorização de níveis de TSH e ajustes ocasionais. Verifica-se alguma controvérsia em torno do alvo de TSH ideal para alguns grupos populacionais, designadamente os idosos. Tendo em conta a complexidade dos aspectos supracitados, o subdiagnóstico que se verifica mesmo em populações de risco, as dificuldades que ocasionalmente existem na interpretação dos doseamentos hormonais, o facto de continuarem a verificar-se erros importantes na prescrição de levotiroxina, e a evidência científica importante que recentemente tem surgido sobre a doença, entenderam a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e o seu Grupo de Estudos de Tiroide emitir um documento de consenso sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do hipotiroidismo primário no adulto, que possa servir de orientação clínica.

Diagnosis, Treatment and Follow-up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET).

A B S T R A C T

Hypothyroidism is a frequent disease with a prevalence around 5% and a large proportion of undiagnosed patients. Quality of life can be affected by the disease, but symptoms can be subtle or unspecific, requiring high diagnostic suspicion. The diagnosis of hypothyroidism requires laboratory analysis, based on thyroid-stimulating hormone (TSH) and FT4 measurement. TSH reference values can change according to age. Autoimmune thyroiditis is the main cause, but other clinical settings

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: helderffs@gmail.com (Helder Simões)

Serviço de Endocrinologia do

IPO Lisboa Francisco Gentil,

Rua Prof. Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/na190056>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

can increase the risk of developing hypothyroidism. Most of the cases of hypothyroidism are classified as subclinical hypothyroidism. The potential consequences of subclinical hypothyroidism and the benefits of its treatment are a matter of intense debate and controversy. International guidelines on the subject demonstrate substantial disagreement, and recently important scientific evidence has been published regarding subclinical hypothyroidism. Levothyroxine is the essential treatment for hypothyroidism, and is one of the most prescribed medicines worldwide. Treatment requires TSH measurements and occasional dose adjustments. There is some controversy regarding the appropriate TSH targets in specific populations, particularly in old patients. Bearing in mind some of these complex topics, the proportion of undiagnosed patients, even in high risk populations, the difficulties sometimes found in the interpretation of hormone results, the frequent occurrence of mistakes in levothyroxine treatment, and the amount of important and new scientific evidence addressing hypothyroidism, the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism and its Thyroid Study Group decided to publish a consensus position statement addressing diagnosis, treatment and follow-up of primary hypothyroidism in adult patients, expecting that it can guide clinical practice.

Introdução

A Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, através da sua Direção e do Grupo de Estudos da Tiroide (GET), tomou a decisão de elaborar um documento que resumiasse as recomendações gerais para o diagnóstico e tratamento do hipotiroidismo primário em 2019. São vários os fundamentos que levaram à elaboração deste documento. Em primeiro lugar, trata-se de uma patologia frequente e muitas vezes subdiagnosticada. Na Europa, uma meta-análise que incluiu dados de nove países europeus estimou que a prevalência de hipotiroidismo não diagnosticado seja de aproximadamente 5%.¹ Em Portugal existem poucos dados, mas um estudo que avaliou a prevalência de disfunção tiroideia como objetivo secundário encontrou uma prevalência sobreponível (4,9%), também com uma proporção elevada de casos por diagnosticar.² O facto de a sintomatologia do hipotiroidismo ser muitas vezes inespecífica, sendo os sintomas e sinais mais frequentes – fadiga, letargia, aumento de peso, intolerância ao frio, obstipação e alterações na voz – facilmente atribuíveis a outros quadros clínicos, contribui para a dificuldade no diagnóstico. No entanto, se um número importante de doentes apresenta poucos ou mesmo nenhuns sintomas, no outro extremo do espectro clínico o hipotiroidismo pode condicionar importante morbidade e mesmo mortalidade, pelo que um diagnóstico e um tratamento atempados e adequados são fundamentais para promover a saúde das pessoas atingidas por esta doença.

O segundo ponto principal que justifica a redação deste documento prende-se com a dificuldade em individualizar a terapêutica. Apesar do diagnóstico do hipotiroidismo ser confirmado por uma análise bioquímica simples, existem desde logo duas formas – o hipotiroidismo clínico e o subclínico – que são também elas definidas bioquimicamente e que apresentam indicações terapêuticas distintas. Se no caso da primeira a indicação para o tratamento é consensual, no caso da segunda a indicação vai depender não apenas dos valores hormonais mas também de uma série de características do doente. Para além disso, o intervalo de normalidade da *thyroid-stimulating hormone* (TSH) sérica, a principal hormona utilizada para o diagnóstico do hipotiroidismo primário, varia com vários fatores como a idade ou a gravidez, não sendo muitas vezes reportado nos valores analíticos o intervalo de normalidade ajustado às características da pessoa em causa.

Neste contexto, as recomendações têm como objetivos principais promover um diagnóstico correto e atempado do hipotiroidismo, assim como otimizar o tratamento das pessoas atingidas por esta doença.

Metodologia

A elaboração deste documento de consenso tem por base a reflexão dos autores sobre o diagnóstico, tratamento e seguimento do hipotiroidismo em Portugal. Cada um deles teve liberdade para refletir sobre as recomendações internacionais elaboradas pelas sociedades científicas mais relevantes na área, nomeadamente os documentos elaborados pela European Thyroid Association (ETA) e pela American Thyroid Association (ATA), assim como sobre toda a literatura que considerasse relevante. A redação final foi revista por todos os autores, tendo sido colocada à discussão dentro do Grupo de Estudos da Tiroide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. O documento final incorporou as sugestões formuladas pelos membros deste grupo, tendo sido aprovado por todos os autores.

Diagnóstico do hipotiroidismo

Definição de hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma síndrome que engloba um conjunto de sintomas e sinais resultantes do défice de hormonas tiroideias (tetraiodotironina e tri-iodotironina, ou T4 e T3, respetivamente) e das suas ações nos tecidos periféricos. Traduz-se numa lentificação global do metabolismo, sendo comum um conjunto de achados clínicos resultantes dessa lentificação geral, como a fadiga (ver adiante hipotiroidismo clínico). Este défice é na grande maioria das vezes devido a patologia da glândula tiroideia, sendo nestes casos denominado hipotiroidismo primário. A suspeita do diagnóstico deve ser baseada na história clínica e/ou exame físico, mas a confirmação da doença é laboratorial. O diagnóstico inicial assenta no doseamento no plasma da TSH, hormona produzida pela hipófise em estreita relação (*inversa ou log/linear complexa*), com os níveis circulantes de hormonas tiroideias e que estimula todos os passos do fabrico e libertação de T4 e T3. A TSH é o parâmetro mais sensível na deteção do hipotiroidismo primário e o primeiro a alterar-se perante qualquer decréscimo nos níveis de hormonas tiroideias. O diagnóstico laboratorial de hipotiroidismo primário assenta assim na elevação da TSH acima dos valores de referência, perante valores baixos ou ainda normais de T4 e T3.

Avaliação prática da função tiroideia

A função tiroideia é avaliada pelo doseamento de TSH juntamente com a T4Livre (T4L). Em casos complexos, de maior dificuldade diagnóstica ou gravidade clínica, ou em situações particulares de hipotiroidismo, avalia-se com a determinação da TSH, T4L e T3 (ou T3Livre; ver adiante).³ Com um intuito de mero “rastreo” o

doseamento da TSH seria suficiente para detetar disfunção tiroideia. O doseamento da T4L e eventualmente da T3 servem essencialmente para confirmar o hipotiroidismo ou hipertiroidismo de etiologia primária e aferir a sua magnitude. A T4L é ainda importante em situações em que o doseamento de TSH não seja fiável (exemplo doença hipofisária).

Com intuito de auxiliar no diagnóstico diferencial de disfunção tiroideia referem-se os seguintes cenários laboratoriais exemplificativos.

- O **hipotiroidismo central** (de causa hipofisária ou hipotalâmica, isto é, secundário e terciário, respetivamente) cursa com TSH inapropriadamente baixa para níveis baixos ou ainda relativamente normais de hormonas tiroideias. É comum a apresentação de hipotiroidismo central com doseamentos de TSH dentro dos valores de referência, com T4L e/ou T3 abaixo dos valores de referência. O hipotiroidismo central é mais evidente quando coexistem valores baixos de TSH e de T4L e/ou T3. Podemos ainda estar perante situações de hipotiroidismo central, no contexto clínico apropriado, com valores de TSH marginalmente elevados e níveis de T4L e/ou T3 baixos ou normais-baixos.
- O **hipertiroidismo primário** é definido pela presença de TSH diminuída, na presença de valores normais ou elevados de T4L e/ou T3.
- É importante alertar que existem algumas situações raras em que a elevação da TSH pode induzir o clínico em erro, como a presença de “macro-TSH” e a resistência às hormonas tiroideias. A “macro-TSH” (TSH de alto peso molecular) resulta de um complexo entre TSH e autoanticorpos ou outras macromoléculas, e pode resultar num doseamento de TSH elevado, mas sem significado biológico claro.⁴ Na resistência às hormonas tiroideias, habitualmente o valor de TSH é inapropriado para a concentração circulante de hormonas tiroideias, sendo mais comum encontrar uma TSH inapropriadamente elevada ou normal perante hormonas tiroideias elevadas, mas pode colocar-se a hipótese deste diagnóstico em alguns doentes com dificuldades na normalização da TSH e das hormonas tiroideias sob terapêutica com levotiroxina.⁵

Doseamento e valores de referência da TSH

Os métodos de doseamento da TSH mais utilizados e recomendados são ensaios imunoquimioluminescentes (ICMA) de terceira geração, recomendando-se uma sensibilidade funcional de 0,01 mUI/L de acordo com os padrões da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (IFCC C-STFT).

Múltiplos fatores podem influenciar as medições de TSH. Um limite superior universal da normalidade (percentil 97,5) é difícil de estabelecer. Pode variar de acordo com o método laboratorial utilizado, idade, etnia e padrão de ingestão de iodo da população. Os limites de referência populacionais foram estabelecidos procurando excluir indivíduos com doença clínica e subclínica, e em risco de doença tiroideia.

Deve salientar-se que, seguindo esta metodologia de estabelecimento de valores de referência, aproximadamente 5% dos indivíduos sem doença tiroideia ou fatores de risco para tal, apresentarão resultados de TSH situados acima ou abaixo dos percentis extremos, considerados como referência.⁶

Os valores de referência para a TSH determinados no estudo NHANES III (1988-1994) para a população dos EUA, sem doença tiroideia ou fatores de risco para tal, são 0,45 - 4,12 mUI/L que

correspondem, respetivamente, aos percentis 2,5 e 97,5.⁷ O mesmo tipo de estudo NHANES 2007-2012 mostrou a consistência destes resultados, com os percentis 2,5 e 97,5 para a população global, com um intervalo de confiança de 95%, correspondendo a 0,5 (0,4-0,5) e 4 (3,6 - 4,5) mUI/L, respetivamente.⁸

Estes intervalos de referência da TSH, são simultaneamente os alvos gerais da terapêutica de reposição com levotiroxina no hipotiroidismo (ver secção sobre tratamento).⁹ Os valores de referência supracitados para a globalidade da população são, contudo, ligeiramente diferentes em alguns subgrupos populacionais, como é o caso dos idosos, das grávidas e dos recém-nascidos.

Nos indivíduos idosos a amplitude da normalidade da TSH é maior, e a percentagem de indivíduos sem fatores de risco ou doença tiroideia com TSH < 0,4 ou > 4,5 mUI/L é superior à da restante população. Na população entre os 70 e 79 anos, nos estudos NHANES descritos, os percentis 2,5 e 97,5 para a TSH foram 0,44 e 5,77 mUI/L, respetivamente. Assim, é razoável recomendar que em pessoas com mais de 70 anos o alvo terapêutico também seja uma TSH ligeiramente mais elevada do que para a população global (ver adiante secção de tratamento sobre idosos).^{4,10}

Doseamento e valores de referência das hormonas tiroideias

Existem algumas diferenças nos métodos de doseamento da T4L. Estes podem sofrer interferências relacionadas, por exemplo, com a concentração de proteínas de transporte das hormonas tiroideias, mas ainda assim, essa interferência é bem menor do que no doseamento das frações totais.^{11, 12}

A maioria das metodologias de doseamento da fração livre das hormonas tiroideias atualmente empregues são métodos diretos de imunoensaios.

Para a T4L o método de referência proposto pela IFCC C-STFT é baseado na diálise de equilíbrio com isótopos - cromatografia líquida - espectrometria de massa (ED ID-LC/tandem MS), o qual está disponível apenas em laboratórios de referência.¹³ É em comparação com este método que as técnicas correntemente empregues de imunoensaios devem ser calibradas.¹⁴

O doseamento das concentrações totais das hormonas é tecnicamente mais fácil, e os valores de referência populacionais estão bem estabelecidos.¹⁵ Porém, estes doseamentos são grandemente determinados pelos níveis circulantes das proteínas transportadoras, as quais estão alteradas em inúmeras condições (ex. medicação com estrogénios, gravidez, doença hepática ou renal). A título de exemplo, é comum a elevação dos níveis de T4 e T3 totais em mulheres sob pilula contraceptiva, devendo nestes casos ser doseada a T4 Livre e TSH.¹⁶

Em algumas situações de disfunção tiroideia pode ser importante determinar os níveis séricos de tri-iodotironina (T3), o que acontece principalmente no hipertiroidismo primário. Nessas situações a medição da T3 total (ou T3T) é um parâmetro útil. Quanto ao doseamento de T3Livre (T3L), ele é menos suscetível de sofrer interferências por variações dos níveis circulantes de proteínas e por isso atrativo. Porém, o doseamento de T3L é tecnicamente mais exigente, e os métodos de doseamento de T3L disponíveis podem diferir entre laboratórios, sendo mais problemática uma padronização.¹⁷ Assim, em situações em que seja necessário um doseamento de T3, existindo um método de doseamento de T3L fiável, e principalmente em mulheres sob contraceptivos orais ou doentes com suspeita de alterações proteicas, deve ser preferível a utilização de T3L. Salienta-se o facto de o doseamento de T3 ser, em geral, desnecessário no contexto de hipotiroidismo.

É por estas razões que o doseamento de T4L é, na maioria dos

casos, o melhor representante dos níveis circulantes das hormonas tiroideias. Apesar de os níveis de T4L traduzirem melhor o estado das hormonas tiroideias, também podem sofrer algumas interferências. Destaca-se a possibilidade de suplementos nutricionais de biotina (B7) poderem causar resultados falsamente alterados de T4L (habitualmente falsamente elevados).¹⁸

Perante a dificuldade em estabelecer valores de referência universais para o doseamento de T4L e T3, deve o clínico basear-se nos valores de referência fornecidos por cada laboratório e na integração dos resultados à luz da situação global do indivíduo.

Definição de hipotiroidismo primário subclínico e clínico

O hipotiroidismo primário subclínico (HSC) define-se pela presença de valores de TSH elevados, coexistindo com níveis de hormonas tiroideias (T4L e/ou T3) normais. Em regra, nesta situação os achados clínicos serão nulos ou muito ténues, sendo uma condição de diagnóstico laboratorial. O HSC tem sido associado a diversas patologias e é frequentemente sugerida uma relação de causalidade relativamente a essas, que, todavia, na generalidade não se encontra comprovada. Entre as patologias/co-morbilidades mais associadas ao HSC destacam-se^{19, 20}:

- Sintomas associados ao hipotiroidismo (ex.: fadiga).
- Bócio e patologia nodular tiroideia.
- Progressão para hipotiroidismo clínico.
- Doença coronária e insuficiência cardíaca.
- Hipercolesterolemia.
- Irregularidades menstruais, infertilidade e problemas fetais.
- Alterações neurocognitivas e depressão.

O hipotiroidismo primário clínico define-se por valores baixos de hormonas tiroideias e elevação da TSH, coexistindo habitualmente sinais e sintomas sugestivos do défice de hormonas tiroideias. É uma doença multissistémica, que pode ter uma magnitude variável, que vai do coma mixedematoso (muito raro), a uma doença assintomática ou revestindo-se de sintomas inespecíficos. As seguintes alterações existem frequentemente no hipotiroidismo clínico^{21,22}:

Tabela 1. Achados clínicos no hipotiroidismo

| | |
|------------------------------------|--|
| Diversos | Reprodutivos |
| Fadiga / Intolerância ao esforço | Oligomenorreia/ irregularidades menstruais |
| Intolerância ao frio | Menorragias |
| Pele e faneras secas e quebradiças | Redução da libido |
| Aumento de peso | |
| Edemas / Mixedemas | Gastrointestinais |
| Bócio | Obstipação |
| Rouquidão | Ileus |
| Cardiovasculares | Sintomas Neurocognitivos |
| Derrame pericárdico | Lentificação neurocognitiva |
| Bradicardia | Depressão |
| HTA diastólica | |
| Insuficiência cardíaca | |
| Respiratórios | Alterações Laboratoriais |
| Roncopatia | Hipercolesterolemia |
| Apneia do sono | Rabdomiólise / CK elevada |
| Hipercapnia | |

Justifica-se um rastreio universal de disfunção tiroideia?

Embora a disfunção tiroideia adquirida seja muito prevalente e exista tratamento eficaz para essa condição, não há evidência

suficiente que demonstre o benefício de uma estratégia de rastreio universal na população adulta assintomática.²³ A questão do hipotiroidismo congénito, pela sua implicação no desenvolvimento neurológico infantil, é uma exceção, estando implementado em Portugal um rastreio universal à nascença. Contudo, justifica-se que os médicos tenham um limiar baixo de suspeição para a hipótese de disfunção tiroideia. A prevalência de disfunção tiroideia em Portugal pode atingir 7,4% da população adulta, e a disfunção tiroideia não diagnosticada pode abranger mais de 5%. A maioria desta disfunção será subclínica.²

Existem situações que aumentam substancialmente o risco de disfunção tiroideia, designadamente de hipotiroidismo. Obviamente é recomendado que em qualquer pessoa com sintomas compatíveis com doença tiroideia, mesmo que algo inespecíficos, seja efetuada uma avaliação laboratorial. Assim, mesmo em doentes assintomáticos, recomenda-se que seja efetuada uma avaliação laboratorial oportuna, perante as seguintes situações^{3,24-27}:

- História pessoal de disfunção tiroideia ou de presença de anticorpos antitiroideos.
- História pessoal ou presença de bócio / nódulos tiroideos.
- História pessoal de cirurgia tiroideia ou afetando a tiroide.
- História pessoal de radioterapia afetando a região tiroideia.
- História pessoal sugestiva de doença hipotálamo-hipofisária (ex. tumores e radioterapia afetando a região selar).
- História familiar relevante de disfunção tiroideia (ex. pelo menos 2 familiares diretos afetados).
- Doentes com doenças autoimunes tais como: diabetes *mellitus* tipo 1, doença de Addison de origem autoimune, gastrite autoimune / anemia perniciosa, doença celíaca, miastenia *gravis*, hepatite autoimune, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico, esclerose múltipla e vitiligo.

No caso destas doenças autoimunes, ao doseamento de TSH e T4L, deve juntar-se o dos anticorpos antitiroideos, pois permitem estabelecer o risco futuro de disfunção tiroideia. Caso estes anticorpos sejam negativos, uma vigilância adicional de disfunção tiroideia pode ser desnecessária ou deve ser substancialmente espaçada no tempo (intervalo de vários anos).

- Indivíduos medicados com fármacos que possam induzir disfunção tiroideia, designadamente: amiodarona, lítio, quimioterapia com inibidores de tirosina cinase ou com inibidores do *checkpoint* imunitário, interferão.
- Mulheres com irregularidades menstruais e casais com problemas de fertilidade.
- Crianças com problemas do desenvolvimento estato-ponderal e/ou pubertário.
- Hipercolesterolemia.
- Anemia ou osteoporose inexplicadas.
- Arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca ou doença coronária.
- Doentes obesos candidatos a cirurgia bariátrica/metabólica.
- Avaliação pré-anestésica de doentes propostos para intervenção cirúrgica major, se existir algum fator de risco para disfunção tiroideia.
- Mulheres a planearem gravidez e grávidas no primeiro trimestre, se tiverem algum fator de risco conhecido para disfunção tiroideia (especialmente se tiverem anticorpos antitiroideos, história de parto pré-termo ou aborto prévios). Atendendo à facilidade do diagnóstico de disfunção tiroideia e à frequência com que são pedidos exames a grávidas ou a mulheres em preconceção, defende-se que o doseamento oportuno de TSH e /ou T4L pode ser custo-eficaz.

O internamento hospitalar e a doença aguda não são o contexto ideal para rastrear a função tiroideia, devido a múltiplas inter-

ferências que podem ocorrer nos doseamentos e à ocorrência da síndrome do eutiroideu doente (o mesmo que *nonthyroid illness* ou *euthyroid-sick syndrome*), que habitualmente se resolve espontaneamente com a resolução da doença sistémica. Este fenómeno fisiológico é próprio de situações de doença sistémica relevante, e caracteriza-se habitualmente por decréscimo ligeiro da TSH e da T3 com persistência de T4L normal ou com níveis variáveis.²⁸ Obviamente, perante suspeita consistente de doença tiroideia que possa influenciar a condição do doente, o doseamento deve ser efetuado mesmo em internamento.

Causas de hipotiroidismo primário

O hipotiroidismo primário é responsável por cerca de 99% dos casos de hipotiroidismo. O hipotiroidismo primário pode ser transitório ou permanente. Enumeram-se as principais causas de hipotiroidismo primário (Tabela 2):

Tabela 2. Causas de hipotiroidismo primário.

| |
|---|
| Tiroidite autoimune (tiroidite linfocítica ou de Hashimoto) |
| Cirurgia da tiroide (tiroidectomia total ou parcial) |
| Sequela de tratamento com iodo radioactivo no hipertiroidismo |
| Radioterapia externa afectando a tiroide (habitualmente em tumores cervicais e da cabeça) |
| Hipotiroidismo por défice ou por excesso de aporte de iodo |
| Hipotiroidismo iatrogénico secundário a diversos fármacos (ex: amiodarona e antitiroideos de síntese) |
| Hipotiroidismo congénito |

• Hipotiroidismo por tiroidite autoimune ou de Hashimoto.

A doença tiroideia autoimune caracteriza-se histologicamente pela presença de infiltrado linfocítico no tecido tiroideu (tiroidite linfocítica crónica). Clinicamente pode cursar com tiroide atrófica, normal ou bócio e analiticamente manifesta-se pela presença de anticorpos antitiroideos (anticorpos antiperoxidase e anticorpos antitiroglobulina, ou anti-TPO e anti-Tg, respetivamente). Em casos raros pode haver ausência de anticorpos por insensibilidade do ensaio laboratorial ou por processo autoimune totalmente intratiroideu.^{9,28} A autoimunidade é responsável por mais de 90% dos casos de hipotiroidismo não-iatrogénico em zonas sem défice de iodo. Uma variedade de fatores genéticos contribui para o aparecimento de tiroidite autoimune. Contudo, estudos epidemiológicos recentes sugerem uma forte influência de fatores ambientais no aumento da sua prevalência. A prevalência de tiroidite autoimune aumenta com a idade, sendo superior nas mulheres. O risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para hipotiroidismo clínico está relacionado com o valor de TSH e a presença de anticorpos antitiroideos (4,3%/ano em doentes com anticorpos anti-TPO positivos vs 2,6%/ano sem anticorpos anti-TPO elevados).^{28, 29} Perante um hipotiroidismo primário de causa não esclarecida, está indicado o doseamento de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, uma vez que a tiroidite autoimune é de longe a causa mais frequente. Uma vez efetuado o diagnóstico, a sua repetição não é necessária.³

• **Hipotiroidismo pós-cirúrgico** (após tiroidectomia total ou parcial). O hipotiroidismo após hemitiroidectomia não ocorre sempre, mas sendo esta um factor de risco importante obriga a vigilância da função tiroideia. Salienta-se que é frequente uma subida compensatória da TSH de magnitude variável após ti-

roidectomia parcial, a qual deve ser valorizada de acordo com os objetivos definidos para a pessoa em causa.

• **Hipotiroidismo pós-tratamento com iodo radioactivo.** Ocorre frequentemente hipotiroidismo após tratamento com iodo radioactivo por hipertiroidismo (doença de Graves, adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico). Habitualmente o hipotiroidismo ocorre alguns meses após o tratamento, mas pode surgir ao fim de anos, recomendando-se uma vigilância periódica da função tiroideia.³⁰

• **Hipotiroidismo provocado por radioterapia externa** por tumores da cabeça e pescoço. O hipotiroidismo pode ocorrer meses ou anos após a radioterapia.

• **Hipotiroidismo por défice de iodo.** Sendo o iodo um elemento essencial à produção de hormonas tiroideias, o seu défice pode conduzir a situações de hipotiroidismo, cuja gravidade depende do grau de carência. Nestes casos verifica-se aumento do volume da glândula tiroideia (bócio). Esta situação tem vindo a diminuir pela implementação de medidas como utilização de sal iodado e suplementação de alguns alimentos com iodo como pão, leite e água.³¹

• **Hipotiroidismo provocado por excesso de aporte de iodo.**

A resposta tiroideia ao excesso de iodo pode ser variável e complexa, dependendo da existência ou não de patologia tiroideia e dos níveis de iodo prévios. O hipotiroidismo por sobrecarga iodada (em relação com o denominado efeito Wolff-Chaikoff) é uma causa a considerar, sobretudo em situações de doença tiroideia autoimune, no feto, em glândula previamente submetida a iodo radioactivo ou radioterapia externa, e em doentes medicados com suplementos alimentares ou submetidos a exames radiológicos com contraste iodado.

Salienta-se que as doses de suplementação de iodo preconizadas na gravidez são muito abaixo das necessárias para induzir este efeito nefasto, e portanto, seguras.³²

• **Hipotiroidismo provocado por amiodarona.** A amiodarona pode provocar hipotiroidismo quer pelo seu elevado conteúdo de iodo quer pelas suas propriedades farmacológicas (diminuição periférica da desiodação de T4 em T3, e toxicidade direta de metabolitos). Aproximadamente 15% - 20% dos doentes sob amiodarona desenvolvem hipotiroidismo ou hipertiroidismo. A prevalência de hipotiroidismo clínico e subclínico por amiodarona é de 5% e 26%, respetivamente.³³ O hipotiroidismo induzido pela amiodarona pode manifestar-se em fases precoces da sua administração ou ao fim de vários meses ou anos. Pode ocorrer em doentes sem patologia da tiroide, mas é mais frequente em casos de tiroidite crónica autoimune prévia, em mulheres e em zonas iodo-suficientes. Não é necessária a suspensão da amiodarona se esta for essencial para a patologia cardíaca subjacente.

• **Hipotiroidismo induzido por inibidores da tirosina-cinase.** A disfunção tiroideia é um importante efeito adverso desta classe farmacológica. Os mecanismos através dos quais os inibidores da tirosina-cinase induzem hipotiroidismo não estão totalmente esclarecidos, mas pensa-se que a diminuição de produção de hormonas tiroideias poderá ser provocada por inflamação tiroideia direta pelo fármaco, inibição da vascularização, diminuição da captação de iodo ou interferência com a peroxidase, entre outros.³⁴

• **Hipotiroidismo iatrogénico a antitiroideos de síntese.** Nos doentes com hipertiroidismo sob metimazol (também conhecido como tiamazol) ou propiltiouracilo, o excesso destes fármacos pode provocar hipotiroidismo iatrogénico.

- **Hipotiroidismo iatrogénico a outros fármacos.** Fármacos que interferem na produção e/ou secreção de hormonas tiroideias podem provocar hipotiroidismo, como é o caso do lítio. Pode haver ainda casos de hipotiroidismo iatrogénico provocado por fármacos que induzem fenómenos de tiroidite, como o interferão-alfa, as interleucinas e os inibidores do *checkpoint* imunitário.²⁸
- **Hipotiroidismo congénito.** A sua prevalência é de cerca de 1 em cada 3500 nascimentos, podendo ser permanente ou transitório. As suas principais causas são disgenesia da tiroide (aplasia, hipoplasia ou ectopia), defeitos enzimáticos no fabrico de hormonas tiroideias, deficiência do eixo hipotálamo-hipófise e casos de hipotiroidismo transitório (induzido por iodo, fármacos antitiroideos ou anticorpos maternos).³⁵

Tratamento

Objetivos e benefícios do tratamento

Recuperar o estado de eutiroidismo e normalizar os níveis circulantes de TSH e hormonas tiroideias são os principais objetivos do tratamento do hipotiroidismo. O eutiroidismo é alcançado quando a par de valores normais da função tiroideia, avaliada pelas concentrações séricas de TSH e T4 livre, existe uma resolução/melhoria dos sinais e sintomas do hipotiroidismo. Interessa também evitar o tratamento excessivo (tirotoxicose iatrogénica) especialmente em certas populações como os idosos.⁹ A maior parte dos casos de hipotiroidismo surgem e progridem de forma insidiosa pelo que é difícil caracterizar com rigor os sinais e sintomas causados por esta condição. Desta forma, avaliar a eficácia do tratamento do hipotiroidismo somente com base na avaliação da clínica pode ser falacioso e por isso esses sinais e sintomas devem ser sempre interpretados a par da avaliação laboratorial da função tiroideia.⁹

O marcador analítico mais fiável na avaliação do tratamento do hipotiroidismo primário é a TSH e na generalidade pode-se considerar como objetivo que este parâmetro se situe no intervalo de referência, ou seja, 0,4-4,0 mUI/mL, se considerarmos os valores mais consensuais.⁹ Na monitorização analítica do tratamento do hipotiroidismo é frequente observar-se níveis de T4 livre acima do intervalo de referência sem que isso implique efeitos adversos para o doente.⁹ Isto pode dever-se ao simples facto de a colheita de sangue e o doseamento de T4L serem efetuados após a ingestão diária de levotiroxina.

As hormonas tiroideias regulam variadíssimas funções em praticamente todos os sistemas do organismo e existem marcadores que permitem avaliar essas ações nos diferentes tecidos. A SHBG (*sex-hormone binding globulin*), colesterol total, colesterol-LDL, lipoproteína (a), creatina-cinase, ferritina, mioglobina, a função diastólica, a espessura da íntima da artéria braquial são alguns desses marcadores. Alguns são afetados de forma mais direta pelo tratamento com levotiroxina como é o caso do colesterol, porém, na generalidade carecem de sensibilidade e especificidade que permita usá-los como indicadores da eficácia terapêutica. No entanto, pode ser útil monitorizar o perfil lipídico durante o tratamento do hipotiroidismo particularmente em doentes com hipercolesterolemia pois esta costuma melhorar com o restabelecimento do eutiroidismo.²⁷

Hipotiroidismo subclínico – quem tratar?

Como foi descrito atrás, o HSC é um estado em que analiticamente existe uma TSH acima do intervalo de referência a par de níveis normais de hormonas tiroideias.¹⁹ O termo subclínico implica que é maioritariamente assintomático, no entanto é difícil atribuir

manifestações clínicas nesta entidade particularmente quando se avalia a função tiroideia para estudo de queixas inespecíficas como o cansaço. Estima-se que entre 5% - 10% da população tem HSC, sabe-se que é mais comum nas mulheres e que a sua incidência vai aumentando com a idade.⁹ A causa mais comum é a tiroidite autoimune.

O risco do HSC progredir para hipotiroidismo clínico está estimado em 2% - 6%/ano e é mais elevado nas mulheres, quanto maior for o valor da TSH, quando há níveis elevados de anticorpos anti-TPO e quanto mais baixo for o valor da T4L. Há, no entanto, uma probabilidade de 46% da TSH normalizar num espaço de dois anos se o seu valor inicial for inferior a 7 mUI/mL.²⁹

O HSC pode ser classificado em duas categorias de acordo com o valor da TSH: ligeiramente aumentada – TSH entre 4,0 e 10,0 mUI/L e marcadamente elevada se for superior a 10,0 mUI/L.¹⁹ Como existem outros fatores (tratamento com lítio ou amiodarona, fase de recuperação de uma tiroidite subaguda, recuperação de síndrome do eutiroides doente) que podem conduzir a elevações transitórias da TSH, é recomendado que para se fazer o diagnóstico se deva repetir a avaliação analítica 2 a 3 meses após a primeira avaliação. Este intervalo poderá ser encurtado para 1 a 2 semanas caso a TSH seja superior ou igual a 15 mUI/L. Nessa repetição deve-se associar o doseamento dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg uma vez que a tiroidite autoimune é a principal etiologia. Esta avaliação dos anticorpos permite também estabelecer um prognóstico de progressão para hipotiroidismo clínico uma vez que em doentes com anti-TPO positivos a progressão é maior. Tal como assinalado previamente, uma elevação ligeira da TSH entre 4,0 e 7,0 mUI/L em indivíduos com mais de 80 anos deve ser considerada uma adaptação fisiológica ao envelhecimento.¹⁹

Os diversos relatos relativamente à associação entre HSC, sequências clínicas e benefícios do tratamento nem sempre estão de acordo, pelo que a decisão de tratar assenta em vários aspetos que devem ser avaliados individualmente como a idade, o grau de elevação da TSH, a presença de anticorpos antitiroideos, bócio, a existência de doença cardiovascular aterosclerótica, de insuficiência cardíaca ou de fatores de risco para estas doenças.²⁰ De referir que a maioria dos estudos de intervenção terapêutica no HSC em idosos falhou em demonstrar benefício clínico relevante.³⁶

Várias sociedades científicas internacionais têm proposto algumas estratégias para abordar o problema. Para valores de TSH inferiores a 10 mUI/L as recomendações conjuntas da ATA (American Thyroid Association) e da AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) recomenda considerar a suplementação quando há sinais ou sintomas de hipotiroidismo, anticorpos anti-tiroideos positivos, doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou fatores de risco para estas doenças. As orientações da ETA (European Thyroid Association) recomendam uma prova terapêutica de 3 meses com levotiroxina em indivíduos com idade inferior a 65-70 anos, na presença de sintomas sugestivos de hipotiroidismo. Este mesmo documento, nos indivíduos com idade superior a 80-85 anos com TSH inferior a 10 mUI/L recomenda apenas vigilância clínica e analítica numa fase inicial. Para valores de TSH >10 mUI/L a ATA e AACE recomendam o tratamento com levotiroxina, já a ETA divide mais uma vez as situações pela idade e assim em indivíduos com menos de 65-70 anos o tratamento é recomendado mesmo que não existam manifestações clínicas de hipotiroidismo e nos indivíduos com mais de 70 anos a terapêutica deve ser considerada nos casos em que há sinais ou sintomas claros de hipotiroidismo ou nos casos de elevado risco de eventos vasculares. A ETA recomenda ainda que a terapêutica deve ser realizada em casos de HSC persistente associados a hemitiroideotomia, bócio difuso ou multinodular.

Tabela 3. Principais recomendações publicadas sobre HSC.

| Organização / Publicação | Recomendação |
|--|---|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CKS Guidelines 2018 | TSH > 10 mUI/L • Idade < 70 anos: tratar. • Idade ≥ 70 anos: vigiar |
| | TSH 4,0 - 10 mUI/L • Idade < 65 anos: considerar tratar se sintomas. • Idade ≥ 65 anos: vigiar. |
| European Thyroid Association (ETA) 2013 | Idade < 70 anos • TSH > 10 mUI/L: tratar. • TSH < 10 mUI/L com sintomas: considerar terapêutica durante 3 meses com levotiroxina e depois avaliar resposta. • TSH < 10 mUI/L assintomático: vigiar. |
| | Idade > 70 anos • TSH < 10 mUI/L: vigiar. • TSH > 10 mUI/L: considerar tratar se existirem sintomas ou risco cardiovascular elevado. |
| American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Thyroid Association (ATA) Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. 2012. | TSH < 10 mUI/L, considerar tratar se: Existirem sintomas, anticorpos anti-tiroideus positivos, risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca ou doença aterosclerótica. |
| | TSH > 10 mUI/L: considerar tratar. |
| British Medical Journal. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. 2019 | Não tratar hipotiroidismo subclínico. A recomendação não se aplica a indivíduos com TSH > 20 mUI/L ou mulheres que planeiam gravidez e pode não se aplicar a doentes muito sintomáticos ou com idade ≤ 30 anos. |

É pertinente referir que a associação entre HSC e progressão para hipotiroidismo clínico, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), eventos coronários e mortalidade cardiovascular é mais forte para valores mais elevados de TSH, designadamente para valores maiores que 7-10 mUI/L.³⁷

O tratamento do HSC reveste-se assim de áreas de incerteza e controvérsia, sendo difícil assegurar que uma regra simples permita otimizar o tratamento da maioria dos casos. Ainda assim, e tendo presente que a decisão deve ser tomada numa base de individualização, no HSC que persista após a reavaliação laboratorial nos moldes já descritos, este grupo recomenda a abordagem seguinte:

- Doentes com > 65-70 anos, assintomáticos, sem doença tiroideia e sem fatores de risco para tal, e com TSH < 10 mUI/L, não devem ser tratados com levotiroxina por rotina, mas apenas vigiados;
- Sendo a evidência sobre o benefício do tratamento do hipotiroidismo subclínico controversa, a decisão de tratar deve ser tomada de forma individualizada. Em adultos mais jovens, determinadas situações como presença de sintomas claramente sugestivos de hipotiroidismo, bócio, anticorpos antitiroideus positivos, elevação marcada da TSH, dislipidemia ou doença cardiovascular (exceto taquidissritmia), poderão vir a beneficiar do tratamento do HSC, e, portanto, pesar favoravelmente na decisão de tratar.

Salienta-se ainda a possibilidade de o tratamento do HSC ser apenas transitório em alguns casos, como por exemplo, nos que não mostrem melhoria da sintomatologia, sem anticorpos antitiroideus, idosos e com TSH basal menos elevada.

Doses diárias de levotiroxina entre 25 e 75 µg poderão ser suficientes para compensar o hipotiroidismo subclínico. Em doentes com doença cardíaca ou em idosos é recomendado iniciar com doses mais baixas (25 µg/dia) e ir aumentando a cada 2-3 semanas a dose em mais 25 µg até se alcançar a dose diária pretendida. Cerca de 2 a 3 meses sob dose estável diária de levotiroxina deve-se fazer

nova reavaliação analítica. O objetivo é que a TSH se fixe dentro do intervalo de referência (0,4 - 4,0 mUI/L) para a maioria dos adultos, no entanto para doentes com mais de 70-75 anos o alvo poderá ser mais elevado (ver secção sobre alvos na população idosa).

Os ensaios terapêuticos comparando alvos de TSH normais-baixos com alvos de TSH normais-altos (por exemplo acima ou abaixo de 2,5 mUI/L, respetivamente), não resultaram em diferenças clínicas mensuráveis.³⁸

Uma análise de 162 369 doentes com hipotiroidismo, cada um com múltiplas medições de TSH ao longo do tempo, não encontrou diferença em termos de ocorrência de morte, fibrilhação auricular, doença coronária, insuficiência cardíaca, AVC) ou fraturas, quando a TSH estava dentro do intervalo de referência. No mesmo estudo, para valores de TSH fora do intervalo de referência o risco de ocorrência de alguns destes eventos parece aumentar.³⁹

Assim para a generalidade da população adulta não idosa o alvo laboratorial da terapêutica é uma TSH dentro do intervalo de referência (0,4 - 4,0 mUI/L). Exceção é o caso de mulheres idade fértil a tentarem engravidar, que beneficiam de valores de TSH normal-baixa (ver secção em detalhe).

O acompanhamento a longo prazo deve ser feito com avaliação da função tiroideia semestralmente nos primeiros dois anos depois de iniciado o tratamento e depois anualmente. Nos casos em que se decide não iniciar o tratamento deve-se monitorizar a função tiroideia semestralmente nos primeiros dois anos e depois anualmente.^{9,19,20}

Populações especiais

Idosos:

O envelhecimento cursa com alterações funcionais e morfológicas da tiroide. A capacidade de secreção de hormonas tiroideias vai diminuindo e o intervalo de referência da TSH aumenta mantendo

os níveis de T4 livre. Por outro lado, a conversão de T4 em T3 diminui com a idade. A evidência sugere que estas alterações traduzam um mecanismo protetor e adaptativo a idades mais avançadas ajudando a promover a longevidade.⁴⁰

O hipotireoidismo é mais comum em idades mais avançadas e a tireoidite crônica autoimune é a sua principal causa. Torna-se difícil em indivíduos mais idosos atribuir sintomas como a astenia, humor depressivo, perda de memória e a hipersônia ao hipotireoidismo ou à própria idade, sendo estas queixas frequentemente desvalorizadas pelos próprios pacientes. A revisão da literatura não clarifica a questão do HSC se relacionar com incapacidades cognitivas e depressão do estado de humor. Deve também ser referido que os idosos são mais suscetíveis à sintomatologia do hipotireoidismo se o tratamento não for iniciado atempadamente, sendo também verdade que estão mais vulneráveis aos efeitos secundários do tratamento excessivo ou indevido do hipotireoidismo.

Há certos sinais a que se deve prestar especial atenção no tratamento do hipotireoidismo no idoso como os tremores e o aumento da frequência cardíaca, os quais podem constituir uma evidência clara de excesso de levotiroxina; quando presentes devem levar a uma redução da dose do fármaco.⁴⁰ Particularidades das idades mais avançadas como a diminuição do índice de massa corporal, a diminuição da taxa de *clearance* metabólica, a lenta progressão do hipotireoidismo e as possíveis interações com outros fármacos devem ser tidas em linha de conta quando se prescreve o tratamento com levotiroxina, sendo aconselhada o seu aumento gradual em cerca de 25 mg em intervalos de 2-3 semanas até se alcançar a dose desejada para cada caso.^{19, 20} Por outro lado, se a pessoa com mais de 65-70 anos não tiver patologia cardíaca ou fatores de risco conhecidos para patologia cardíaca poder-se-á iniciar o tratamento com a dose final estimada *ab initio*.⁹

Importa também salientar que os idosos são mais suscetíveis à iatrogenia do tratamento excessivo com levotiroxina particularmente no que diz respeito ao risco de fraturas osteoporóticas e de fibrilhação auricular e por isso é essencial evitar a sobredosagem de levotiroxina nesta população.⁹ Não existem estudos comparativos de *outcomes* do tratamento do hipotireoidismo em idosos entre grupos com diferentes intervalos-alvo da TSH mas, à luz das evidências mais atuais, um intervalo-alvo de TSH os 4,0-6,0 mUI/L em pessoas com mais de 70-80 anos é defendido pelas recomendações da ATA, e um alvo de 1,0-5,0 mUI/L em indivíduos com mais de 70-75 anos é defendido pela ETA.^{9,19}

Embora seja difícil emitir uma recomendação universal, de modo a simplificar a abordagem do clínico e tendo em conta a importância de evitar a tireotoxicose iatrogénica no idoso, este grupo defende que um alvo terapêutico razoável no idoso será a segunda metade do intervalo da normalidade da TSH nos indivíduos com mais de 70 anos, isto é, uma TSH entre os 2,0 - 6,0 mUI/L, o que corresponde aproximadamente aos percentis 50 e 97,5, respetivamente, nesta faixa etária.

Doença cardiovascular:

As hormonas tiroideias desempenham um papel direto no sistema cardiovascular, existindo recetores destas hormonas quer no miócito cardíaco quer no endotélio de toda a árvore vascular. Fisiologicamente, as hormonas tiroideias melhoram o relaxamento ventricular, têm efeitos inotrópico e cronotrópico positivos e diminuem a resistência vascular periférica (pela produção de óxido nítrico endotelial) e estes efeitos em conjunto permitem melhorar o débito cardíaco.⁴¹ O hipotireoidismo clínico conduz a diminuição do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica e associa-se a outras alterações que au-

mentam o risco cardiovascular como a hipercolesterolemia, a hipertensão diastólica, o aumento da espessura da íntima média carotídea e a diminuição da produção do óxido nítrico. Todas estas alterações são pelo menos parcialmente reversíveis com o tratamento com levotiroxina. O HSC pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares e morte principalmente quando os níveis de TSH são mais elevados - acima dos 10 mUI/L. O hipotireoidismo pode ainda causar ou agravar um estado de hipercoagulabilidade.⁴¹ Por outro lado, estudos recentes em populações maioritariamente eutiroideias, encontraram uma associação entre valores mais elevados de T4 livre, mas ainda dentro dos valores de referência, e aumento do risco de desenvolver fibrilhação auricular, e também um menor risco de doença cardiovascular e aumento da esperança de vida nos doentes com TSH normal-alta e/ou T4L normal-baixa.^{42,43}

O sobretreamento do hipotireoidismo pode pelos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos reduzir o tempo de preenchimento das artérias coronárias e simultaneamente aumentar a demanda de oxigénio para o miocárdio. Por este motivo, o tratamento com levotiroxina de pessoas com patologia cardiovascular grave pode precipitar novos eventos isquémicos do miocárdio. Neste contexto, é aconselhado iniciar a reposição com levotiroxina em doses baixas e fazer-se um aumento progressivo da dose monitorizando sempre sintomas e sinais de isquemia miocárdica e de taquiarritmias.⁹ O uso concomitante de b-bloqueantes que ajudam a prevenir estes eventos permite que na maioria dos casos se consiga alcançar a dose de levotiroxina pretendida, mas se tal não for possível, o doente deve ser encaminhado para uma reavaliação e tratamento dirigidos para a sua patologia cardíaca.⁹

Mulheres em idade fértil:

O hipotireoidismo não tratado em mulheres em idade fértil pode originar uma série de perturbações na ovulação, galactorreia, hirsutismo, amenorreia ou menorragia.⁴⁴ Na gravidez as necessidades de T4 aumentam em média 40% - 50% para garantir o estado de eutireoidismo. Em mulheres saudáveis grávidas a gonadotrofina coriônica humana (hCG) garante parte desse incremento ao estimular diretamente a tireoide para essa secreção adicional e isso ocorre de forma mais marcada na primeira metade da gravidez. Em conjunto com a TSH a hCG garante o estado de eutireoidismo em mulheres saudáveis. Já em mulheres com hipotireoidismo conhecido estas duas hormonas não conseguem garantir esse acréscimo na produção e secreção de hormonas tiroideias, pelo que terá que haver compensação com ajuste na dose de levotiroxina idealmente logo desde o início da gravidez ou até mesmo previamente se a TSH não estiver dentro dos objetivos para uma gravidez.⁴⁵ Estas necessidades acrescidas de levotiroxina vão aumentando até por volta das 16-20 semanas e estabilizam desde aí até ao final da gestação.

Entre 50% e 85% das mulheres tratadas com levotiroxina necessitam de aumentar a dose do fármaco aquando da gravidez. As mulheres sem tecido tiroideu funcional (tireoidectomizadas ou tratadas com iodo radioativo) têm maior probabilidade de necessitar desse ajustamento da dose em comparação com as mulheres com hipotireoidismo por tireoidite crônica autoimune.⁴⁵ O aumento da dose de levotiroxina é também ditado pelo valor pré-concepcional da TSH. Na mulher que alcança uma gravidez não planeada o aumento de dose deve ser feito quando houver suspeita de gravidez e o objetivo é a normalização da TSH. Na mulher que estava com o hipotireoidismo bem compensado antes da gravidez esse incremento deve ser cerca de 20% - 30% na dose diária de levotiroxina. Todas as mulheres em idade fértil devem ser instruídas para estes passos assim como devem também ser alertadas para contactar o seu mé-

dico perante esta situação. Deve também proceder-se o mais rápido possível à confirmação bioquímica da gravidez. O valor ideal para a TSH numa mulher com hipotireoidismo que esteja a pensar em engravidar é abaixo de 2,5 mUI/L. Assim, a mulher deve informar o seu médico que está a planear a gravidez de forma a se fazer uma avaliação da função tiroideia e proceder aos ajustes posológicos necessários para este objetivo analítico.⁴⁵ Todos estes casos devem, idealmente, ser acompanhados por um endocrinologista.

Carcinoma diferenciado da tiroide:

A TSH para além de estimular as células foliculares em várias fases da cadeia de síntese das hormonas tiroideias exerce também ação trófica sobre o tecido tiroideu. Por este motivo a supressão da TSH pela toma de levotiroxina é uma prática usada para reduzir a probabilidade de recorrência ou progressão da neoplasia. Assim, o grau de supressão da TSH não deve ser o mesmo para doentes com diferentes categorias de risco e fases do seguimento.⁴⁶ A título de exemplo demonstram-se os alvos de TSH recomendados para os doentes em seguimento inicial após tiroidectomia:

Tabela 4. Alvos terapêuticos de TSH em doentes com carcinoma da tiroide no seguimento inicial

- TSH < 0,1 mUI/L nos doentes de alto risco. Estudos revelam que TSH < 0,03 mUI/L não traz benefícios adicionais nestes casos.
- TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/L nos doentes de risco intermédio.
- TSH entre 0,5 e 2,0 mUI/L nos doentes de baixo risco com níveis indetetáveis de tiroglobulina. Este será também o alvo em doentes de baixo risco submetidos apenas a hemitiroidectomia.

De notar que uma hemitiroide remanescente, em alguns dos doentes, pode ter função suficiente para manter a TSH no intervalo desejável para o baixo risco de recidiva, enquanto outros necessitarão de levotiroxina. Nos doentes com carcinoma diferenciado da tiroide o objetivo terapêutico para a TSH e a dose de levotiroxina necessária para o atingir deverão ser definidos pela equipa médica que segue o doente por esta patologia, idealmente num centro especializado.

Existem cuidados a ter em consideração na terapêutica supressiva com levotiroxina de forma a evitar a iatrogenia das doses supra-fisiológicas. Há aumento do risco de agravamento de patologia isquémica cardíaca, de fibrilação auricular nos idosos e de osteoporose nas mulheres após a menopausa. Devem ser pesados os riscos e benefícios individualmente e decidir em conformidade. Os baixos alvos iniciais de TSH, para cada uma das categorias de risco de recorrência, devem ser aliviados a longo prazo em casos livres de doença, devendo ainda assim aplicar-se a regra geral de manter uma TSH < 2,0 mUI/L. Recomenda-se que doentes com persistência bioquímica ou estrutural de doença oncológica tiroideia, ou com alto risco de recorrência, sejam observados em centros especializados em Endocrinologia.

Terapêutica com levotiroxina

Consensualmente, as principais sociedades científicas de tiroideologia recomendam a levotiroxina sódica, a tiroxina (T4) exógena e sintética, como o tratamento de eleição para o hipotireoidismo. É eficaz, segura, barata e a sua semivida longa, associada à boa absorção intestinal, permitem uma posologia simples e cómoda.^{9,19,47,48}

Para além disso, é um tratamento substitutivo baseado nos fundamentos fisiológicos da síntese de hormonas tiroideias. A T4, a

hormona predominante na normal secreção endógena, é uma pró-hormona, posteriormente ativada em T3, a hormona ativa. Esta ativação é levada a cabo por 2 enzimas, as desidases tipos 1 e 2 com ampla distribuição corporal. Assim, menos de 20% da T3 circulante tem origem na secreção da glândula e mais de 80% advém da conversão periférica de T4 em T3.⁹

• Estimativa das doses necessárias

A dose final depende de fatores como o peso corporal, etiologia e gravidade do hipotireoidismo, presença ou não de doença digestiva ou cardíaca ou ainda, tratamento concomitante com outros fármacos.

Baseada no peso corporal e pressupondo ausência de tiroide ou apenas função residual, a dose necessária de levotiroxina será de 1,6-1,8 µg/kg/dia (nalguns doentes 2,0-2,1 µg/kg/dia). Será espetável que a dose necessária seja inferior num indivíduo com causas de hipotireoidismo que permitam manter alguma produção endógena.⁹ Esse cálculo pode também ter em conta o do valor de TSH, pois uma TSH mais elevada pressupõe menor função endógena e necessidade de uma maior dose total. Em consonância, um valor pouco elevado de TSH pode indicar a possibilidade de instituir uma dose de levotiroxina inferior à calculada em função do peso corporal.

No idoso ou em indivíduos com patologias do foro cardiovascular exige-se maior moderação no cálculo da dose e na sua implementação. Estes doentes deverão iniciar doses baixas (12,5 - 25 µg/dia) e progredir lentamente até à dose final. Pelo contrário, em jovens sem outras comorbilidades e em indivíduos que tenham estado pouco tempo em hipotireoidismo (após tiroidectomia ou tratamento com iodo radioativo), o início do tratamento pode ser com a dose estimada total.⁹

Doentes com patologia gastrointestinal que altere a absorção da levotiroxina, ou medicados com fármacos que interfiram com a absorção ou metabolização, podem necessitar de doses mais elevadas para atingir os objetivos.

• Horário da toma e absorção entérica

A absorção gastrointestinal de um comprimido de levotiroxina tomado em jejum é de 70% - 80%. A semivida longa de 7 dias permite uma toma diária e níveis estáveis de T3 e T4. Como o pico de absorção da levotiroxina ocorre 2 a 4 horas depois da toma, existirá uma subida dos níveis de T4 de 15% cerca de 4 horas depois.⁹

A absorção da levotiroxina ocorre no jejuno e *ileon* e a presença de ácido no estômago (como acontece em jejum) é importante para a sua absorção intestinal. A presença de alimentos reduz a absorção, por isso se recomenda que seja administrada 30-60 minutos antes do pequeno-almoço (idealmente 60) ou ao deitar, 3 horas após a última refeição. Alimentos como fibras ou café podem atuar como sequestradores da levotiroxina.⁹

Não menos importante é tentar que o horário seja exequível para favorecer a adesão à terapêutica. A dose pode ser ajustada para respeitar esse facto.

Em todas as circunstâncias em que tenha de ser administrada por via endovenosa, deve ser calculada 75% da dose habitual.⁹ Em casos raros foi também descrita administração intramuscular semanal como tendo potencial para alcançar eutireoidismo em doentes com má absorção intestinal de levotiroxina.

• Interferência com fármacos e patologia digestiva

Existe evidência de que alguns fármacos interfiram na absorção da levotiroxina: a toma de carbonato de cálcio, sulfato ferroso,

hidróxido de alumínio, sucralfato, inibidores da bomba de prótons, sequestradores dos sais biliares, deve ser afastada em 3 a 4 horas.⁹

Outros são passíveis de interferência por aumentarem as proteínas de transporte das hormonas tiroideias diminuindo a sua fração livre ativa, como é o caso dos estrogénios ou androgénios. Outro conjunto de fármacos, de que são exemplo inibidores da tirosina-cinase, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e sertralina, podem exigir aumento da dose de levotiroxina porque interferem no metabolismo da tiroxina ou na sua desiodização.⁹

Em certas patologias digestivas a dose necessária pode ser superior ao expectável. É o caso da gastrite por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica ou doença celíaca. Por outro lado, não parece haver grande alteração após cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux, de acordo com o fato de a levotiroxina ser em grande parte absorvida no íleon.⁹

• Tipos de formulações

Em Portugal, as levotiroxinas sólicas comercializadas para administração oral são todas formulações sólidas em forma de comprimido. No entanto, têm excipientes diferentes (ex.: lactose) que em indivíduos suscetíveis podem fazer alterar a absorção do fármaco. A impossibilidade de troca de formulações é protegida pela legislação portuguesa (Deliberação nº 70/CD/2012 do INFARMED), devido ao facto de ser considerado medicamento com janela terapêutica estreita. Se a troca for necessária ou intencional, porque pode implicar variação na dose absorvida, deve ser seguida por monitorização analítica no espaço de 4 a 8 semanas.

Existem formulações de levotiroxina em cápsulas de gel (levotiroxina dissolvida em glicerina e embalada em cápsulas de gelatina, sem outros excipientes), ou líquida (embalada em ampolas de polietileno), as quais não estão disponíveis no nosso país. Poderão ser vantajosas em indivíduos com alergia a algum dos excipientes das formulações sólidas tradicionais, ou mais bem absorvidas, por exemplo, em pessoas tratadas com inibidores da bomba de prótons e em outros casos difíceis de má absorção.⁹

• Monitorização da terapêutica

A monitorização laboratorial deve ser feita com o doseamento plasmático de TSH e eventualmente de T4 livre. Na grande maioria dos casos o doseamento da TSH é suficiente. Excetua-se obviamente o caso da monitorização do hipotireoidismo central. Não há evidência que demonstre benefício no doseamento da T3 como alvo terapêutico.^{3,49}

Uma vez implementada aquela que se estima ser a dose final, TSH e eventualmente T4 livre devem ser doseadas 4 a 8 semanas depois por forma a fazer os ajustes necessários da dose de levotiroxina (habitualmente pequenos de cerca 12 a 25 µg).⁹ Situações como variações no peso, gravidez, associação de fármacos, patologia digestiva, cardiovascular ou envelhecimento exigirão reajustes. A nova dose implica nova monitorização, que idealmente deverá ser efetuada após 4-6 semanas, posteriormente aos 4-6 meses e anualmente daí em diante.⁹

• Efeitos adversos/sobredosagem

A sobredosagem de levotiroxina provoca tireotoxicose iatrogénica, evidenciada pela diminuição da TSH inferior ao limite de referência. O risco de fibrilação auricular e osteoporose estão aumentados nesta circunstância, podendo coexistir achados clínicos de hipertireoidismo ou não.⁹

Dificuldade no atingimento dos objetivos terapêuticos (laboratoriais e clínicos)

• Dificuldade na normalização da função tiroideia

Se determinado indivíduo necessita de uma dose de levotiroxina superior ao expectável, sem que atinja a normalidade da função tiroideia, há que verificar todos os passos relacionados com a formulação, absorção ou metabolismo do fármaco, como o são validade e estado de conservação do medicamento, troca de formulações, horário de toma, fármacos associados, bem como a possibilidade de existir patologia digestiva associada.⁹ Se estas possibilidades forem excluídas, podemos equacionar tratar-se de má adesão terapêutica. Alguns desses doentes poderão ser candidatos a um teste de pseudomalabsorção (sobrecarga de levotiroxina) o qual, atendendo aos seus riscos, deve ser conduzido em ambiente hospitalar e em centros de Endocrinologia.⁵⁰

Perante a má adesão terapêutica intencional ou não, existe a possibilidade de administração semanal da dose prevista para 7 dias num momento só, assistida por terceiros. Tratando-se a levotiroxina de uma pró-hormona, o procedimento é seguro.⁹

Ainda que sejam situações muito raras, o clínico deve ter em conta que a persistência de uma TSH elevada pode significar síndrome de resistência às hormonas tiroideias, adenoma hipofisário secretor de TSH (em ambas as situações encontrariam níveis de T4 livre elevados) ou a existência de “macro-TSH”.⁹

• Dificuldade na recuperação do bem-estar

Na generalidade dos casos, o tratamento com levotiroxina é bem tolerado, situação previsível porque a molécula de levotiroxina exógena é idêntica à endógena.

Ocasionalmente, há doentes tratados que apresentam queixas inespecíficas de cefaleias, palpitações ou ansiedade, apesar de manterem a normalidade laboratorial da função, ou de ainda não terem atingido a dose final. Uma abordagem possível nestas circunstâncias é a de reduzir ligeiramente a dose, tentando depois aumentá-la de forma mais lenta e gradual. Outra possibilidade é a alteração da formulação de levotiroxina para outra com excipientes diferentes.⁹

Uma minoria de doentes, cerca de 5% a 10%, apesar de laboratorialmente ter função normalizada, persiste com queixas compatíveis com hipotireoidismo.⁵⁰ Nestes casos, há que prioritariamente excluir patologias concomitantes passíveis de contribuir para o quadro clínico. No entanto, alguns estudos sugerem que a presença de anticorpos anti-TPO pode estar associada à presença dos sintomas. Outros sugerem que o tratamento com levotiroxina isolada pode não ser suficiente nestes doentes.

Existirá lugar para outras terapêuticas para além da levotiroxina no hipotireoidismo?

• Tratamento com T3 ou combinado: T4 e T3

Para a generalidade dos doentes, o tratamento recomendado é a levotiroxina sólica.

Casos excecionais em que o eutireoidismo clínico e/ou bioquímico não é atingido após otimização do tratamento com levotiroxina, poderão levar a que se equacione o tratamento combinado com T4 e T3. Isto pode abranger uma minoria de doentes tireoidectomizados (sem produção endógena de T3) ou com défices de funcionamento das desiodases. No entanto, salienta-se que existe pouca evidência de que a combinação seja vantajosa, para além de existirem proble-

mas de segurança relacionados com a administração de T3. Pelos motivos anteriormente mencionados e também pelo facto da T3 não se encontrar atualmente comercializada em Portugal, recomenda-se que os doentes em que se verifique uma dificuldade em normalizar a função tiroideia sejam referenciados a centros de endocrinologia.

• Tratamento com suplementos alimentares

Vários suplementos alimentares, de venda livre e de fácil aquisição, têm sido utilizados com o objetivo de tratar pretensão “hipotiroidismo funcional” ou seja, na presença de alguns sinais/sintomas de hipotiroidismo (por exemplo astenia) em indivíduos sem alterações laboratoriais: selénio, ácido carnósico, mirra, ácido linoleico, ácidos gordos ómega 3, iodo, metionina, tirosina, vitaminas A, D e E, glicinato de zinco e *Withania somnifera* (ginseng indiano).⁵¹ No momento atual, não há evidência de que a sua ingestão melhore a função tiroideia.

Interessa ainda esclarecer que a designação “hipotiroidismo funcional” não corresponde a nenhuma entidade nosológica e, como tal, não deverá ser utilizada.

Relativamente ao selénio, oligoelemento usado no tratamento de formas menos graves de oftalmopatia de Graves, há estudos em curso para avaliar o benefício da sua associação à levotiroxina no tratamento de doentes com hipotiroidismo por tiroidite autoimune.⁵² A evidência existente sobre o tratamento com selénio parece apontar no sentido de se obter alguma redução no título de anticorpos antitiroideos, sendo essa redução inconsistente nos diversos estudos efetuados e sem que isso se tenha traduzido em benefícios clínicos evidentes (por exemplo na normalização da TSH, etc.).⁵³

Para além da sua ineficácia, há que salientar os potenciais riscos associados a estes compostos. Substâncias com alto conteúdo de iodo (ex.: *kelp*) têm forte impacto na função tiroideia e podem induzir hipertiroidismo, hipotiroidismo ou tiroidites. O excesso de aporte iodado pode precipitar disfunção tiroideia, particularmente em indivíduos com patologia autoimune prévia ou bócio multinodular.⁹ Outro risco em doentes hipotiroideos sob tratamento convencional com levotiroxina e que associem estes suplementos, é o facto de que substâncias como plantas, levedura vermelha, *kelp*, ferro, cálcio, derivados de osso ou soja, possam interferir na absorção de levotiroxina.⁹

Em suma, estes suplementos estão contraindicados, não só por não haver evidência de que provem benefícios, mas também porque têm riscos potenciais.

• Tratamento com estratos de tiroide e TRIAC

Relativamente aos estratos de tiroide animal, a sua utilização baseia-se no facto de que, para além da T3 e T4, outras moléculas presentes na tiroide possam ter um papel importante na fisiologia animal: calcitonina, T2 e iodotironamina. No entanto, não há evidência de que em concentrações endógenas, estas moléculas tenham relevância fisiológica, nem que estejam presentes ou sejam absorvidas com a toma de estratos de tiroide animal. O conteúdo das cápsulas tem apenas quantidades vestigiais daquelas substâncias. Por outro lado, contêm T4 e T3 numa proporção de 4,2:1 bastante inferior à proporção fisiológica de 13 a 20:1. Deste facto resulta a preocupação de implicar níveis supra-fisiológicos de T3 e risco de tireotoxicose.⁹

O ácido 3, 5, 3 triiodotiroacético (TRIAC) é um metabolito ativo da T4, capaz de se ligar ao recetor da T3. Administrado em doses farmacológicas pode causar toxicidade. Em doentes com hipotiroidismo, não há evidência que demostre superioridade à levotiroxi-

na.⁹ Assim, nenhuma destas opções deve ser utilizada no tratamento do hipotiroidismo.

Em conclusão, o tratamento com levotiroxina continua a ser o tratamento de eleição, porque é seguro, eficaz, simples e racional. Na grande maioria dos doentes com hipotiroidismo, resulta na melhoria do seu bem-estar físico e mental.

Sumário das Recomendações e Conclusões

- O hipotiroidismo primário é uma doença multissistémica complexa com um espectro de manifestações muito variável. O diagnóstico deve estar na mente do clínico numa grande variedade de situações.
- O diagnóstico é efetuado através do doseamento de TSH e T4 livre. Uma TSH elevada perante uma T4 livre normal ou baixa estabelece o diagnóstico.
- A principal causa de hipotiroidismo é a tiroidite autoimune e o diagnóstico é feito através do doseamento de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, não havendo necessidade de o repetir.
- A tiroidectomia (total e hemitiroidectomia) e o tratamento com amiodarona são outras causas frequentes de hipotiroidismo. Não é necessária a suspensão de amiodarona no hipotiroidismo.
- O hipotiroidismo subclínico (HSC) é definido pela presença de uma TSH elevada, com T4 Livre normal, e muitas vezes não é definitivo. Os dados relativos à associação entre HSC, consequências clínicas e benefícios do tratamento são controversos, pelo que a decisão de tratar assenta em aspetos que devem ser avaliados individualmente. Assim, no HSC que persista após reavaliação laboratorial no espaço de 2 a 3 meses, este grupo recomenda a abordagem seguinte:
 - Doentes com > 65-70 anos, assintomáticos, sem doença tiroideia e sem fatores de risco para tal, e com TSH < 10 mUL/L, não devem ser tratados com levotiroxina por rotina, mas apenas vigiados.
 - Em adultos mais jovens, determinadas situações como presença de sintomas claramente sugestivos de hipotiroidismo, bócio, anticorpos antitiroideos positivos, elevação marcada da TSH, dislipidemia ou doença cardiovascular (exceto taquidissrritmia), poderão vir a beneficiar do tratamento do hipotiroidismo subclínico, e, portanto, pesar favoravelmente na decisão de tratar.
- Recuperar o estado de eutiroidismo e normalizar os níveis circulantes de TSH e hormonas tiroideas são os principais objetivos do tratamento do hipotiroidismo. Interessa também evitar a tireotoxicose iatrogénica, especialmente em idosos ou doentes cardíacos.
- O tratamento de escolha é a levotiroxina oral, hormona similar à T4 endógena. Tratando-se de um fármaco com margem terapêutica estreita, desaconselha-se a troca de marcas/formulações sem monitorização adequada.
- A monitorização laboratorial deve ser feita com o doseamento plasmático de TSH (e eventualmente da T4 livre), e no início do tratamento deve ser mais regular. Doentes em eutiroidismo e sob dose estável de levotiroxina devem fazer uma avaliação laboratorial anual.
- A dose final necessária de levotiroxina será aproximadamente de 1,6-1,8 µg/kg/dia nos doentes sem função tiroideia residual relevante.
- Os idosos ou indivíduos com doença cardiovascular deverão iniciar tratamento com doses mais baixas (12,5 - 25 µg/dia), e progredir lentamente até à dose final.
- A presença de alimentos reduz a absorção da levotiroxina, por

isso recomenda-se que seja administrada 30-60 minutos antes do pequeno-almoço (idealmente 60) ou, em alternativa, ao deitar, 3 horas após a última refeição.

- Vários fármacos e condições podem reduzir a absorção de levotiroxina, designadamente os inibidores da bomba de prótons, ferro, cálcio, gastrites e diversas síndromas de má absorção.
- Alguns fármacos podem interferir no metabolismo e transporte das hormonas tiroideias, designadamente, anticonvulsivantes, estrogénios e inibidores da tirosina-cinase.
- As recomendações de diagnóstico e tratamento para algumas subpopulações revestem-se de aspetos particulares:
 - Nos indivíduos com mais de 70 anos, defende-se como alvo terapêutico razoável a segunda metade do intervalo da normalidade da TSH nesta população, isto é, uma TSH entre os 2,0 - 6,0 mUI/L (com T4 livre normal).
 - Nas mulheres grávidas deve ser evitado a todo o custo o hipotiroidismo. Mulheres com hipotiroidismo devem ter uma avaliação da função tiroideia no período pré-concepcional sendo desejável nesta fase uma TSH < 2,5 mUI/L. Mulheres com hipotiroidismo que engravidem devem ter uma avaliação tão breve quanto possível da TSH, sendo habitual um aumento da necessidade de levotiroxina da ordem dos 30%.
 - A supressão da TSH é uma prática que pode reduzir a recorrência ou progressão de carcinomas da tiroide. O grau de supressão da TSH deve ser diferente para doentes em diferentes categorias de risco e fases do seguimento.
- De um modo geral, desaconselha-se o emprego de outras substâncias que não a levotiroxina para o tratamento do hipotiroidismo.
- Alguns casos particulares de hipotiroidismo, pela sua complexidade e por requererem alvos terapêuticos específicos, devem idealmente ser acompanhados por endocrinologistas, designadamente os seguintes:
 - Casos de hipotiroidismo com diagnóstico ou etiologia pouco clara.
 - Hipotiroidismo central ou casos de hipotiroidismo em doentes com patologia hipofisária.
 - Situações de hipotiroidismo clinicamente grave.
 - Mulheres com hipotiroidismo em preconceção ou grávidas.
 - Crianças.
 - Doentes com insuficiência cardíaca classes III e IV NYHA, história pessoal de enfarte ou com fibrilhação auricular.
 - Hipotiroidismo associados a inibidores do checkpoint imunitário ou inibidores da tirosina cinase.
 - Dificuldade na normalização da função tiroideia com a terapêutica.
 - Situações de hipotiroidismo subclínico em que a indicação do tratamento seja particularmente dúbia.
 - Doentes com história de carcinoma da tiroide com persistência de doença ou risco considerável de recidiva.

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

1. Nowson Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
2. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity - The PORMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19:75-83. doi: 10.2174/1871530318666180801125258.
3. Leite V, Gomes E, Bugalho MJ, Oliveira MJ, Rodrigues F, Carrilho F, et al. Norma da Direção Geral de Saúde nº 039/2011 de 30/09/2011 atualizada a 26/12/2012. Lisboa: DGS; 2012
4. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2015;83:923-30. doi: 10.1111/cen.12643.
5. Singh BK, Yen PM. 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.
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of Primary Hypothyroidism. Statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol.* 2016;84:799-808. doi: 10.1111/cen.12824.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
8. Jain RB. Thyroid Profile of the Reference United States Population: Data from NHANES 2007-2012. *Int Arch Endocrinol Clin Res.* 2015;1:2-8.
9. Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid.* 2014;24:1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
10. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJ, Meinders AM, Frolich M, Westendorp RG, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292:2591-9.
11. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27:689-700. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.012.
12. Thienpont LM, Beastall G, Christofides N, Leiri J, Jarrige V, et al. Proposal of a candidate international conventional reference measurement procedure for free thyroxine in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:934-6.
13. Van Houcke S, Van Uytvanghe K, Shimizu E, Tani W, Umamoto M, Thienpont LM, et al. IFCC international conventional reference procedure for the measurement of free thyroxine in serum: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests (WG-STFT). *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:1275-81. doi: 10.1515/CCLM.2011.639.
14. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Van Houcke S, Das B, Faix J, MacKenzie F, et al. A progress report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests. *Eur Thyroid J.* 2014;3:109-16. doi: 10.1159/000358270.
15. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix J, Leiri J, Miller W, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 3: total thyroxine and total triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010; 56:921-9.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Grenlee 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.
17. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix J, Leiri T, Miller W, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: Free thyroxine and Free triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010;56:912-20. doi: 10.1373/clinchem.2009.140194.

18. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:780-8. doi: 10.1515/cclm-2016-0606.
19. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters, Razv S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28. doi: 10.1159/000356507.
20. Peeters R. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;377:1404. doi: 10.1056/NEJMc1709853.
21. Wiersinga WM. Thyroid manager. *Adult Hypothyroidism. Endotext.org.* 2014. [accessed Jan 2019] Available from: <https://www.endotext.org/chapter/adult-hypothyroidism/>
22. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1977; 7:481-93.
23. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:35-45. doi: 10.7326/M14-1456.
24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
25. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
26. Danese MD, Powe NR, Landenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 1996;276:285-92.
27. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao G, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol.* 2017;87:1-9. doi: 10.1111/cen.13338.
28. Salvatore D, Davies T, Schlumberger MJ, Hay I, Larsen R. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p.354-55.
29. Garber JR, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
30. Husseni M. The incidence of hypothyroidism following the radioactive iodine treatment of Graves' disease and the predictive factors influencing its development. *World J Nucl Med.* 2016; 15: 30-7.
31. de Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull.* 2008;29:195-202.
32. Direção Geral de Saúde. Orientação da Direção geral de Saúde nº 011/2013. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. Lisboa: DGS; 2013.
33. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7:55-66. doi: 10.1159/000486957.
34. Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R91-9. doi: 10.1530/EJE-14-0198.
35. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:107-11. doi: 10.1159/000110591.
36. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC; TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;377:e20. doi: 10.1056/NEJMc1709989.
37. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019;322:153-60. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
38. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid.* 2011;21:355-60. doi: 10.1089/thy.2010.0315.
39. Thayakaran R, Adderley N, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Sumilo D, Price M, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019;366:14892. doi: 10.1136/bmj.l4892.
40. Duntas LH. Thyroid function in aging: a discerning approach. *Rejuvenation Res.* 2018;21:22-8. doi: 10.1089/rej.2017.1991.
41. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
42. Bano A, Dhana K, Chaker L, Kavousi M, Ikram MA, Mattace-Raso FUS, Peeters RP, Franco OH. Association of Thyroid Function With Life Expectancy With and Without Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1650-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4836.
43. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017;136:2100-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
44. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:977-87.
45. Alexander E, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiu C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
46. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
47. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada MC, Bravo PP, et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:265-91.
48. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1:55-71. doi: 10.1159/000339444.
49. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid.* 2011; 21:161-7. doi: 10.1089/thy.2010.0191.
50. Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2017;6:52-6. doi: 10.1159/000452489.
51. Mechanick JI, Brett E, Chausmer A, Dickey R, Wallach S, Bergman D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract.* 2003; 9:417-70.
52. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:115. doi: 10.1186/1745-6215-15-115.
53. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.



Artigo Revisão

Implicações no Crescimento e Desenvolvimento Pubertário da Neurofibromatose Tipo 1



Cátia Priscila Oliveira^{a,*}, Rita Santos-Silva^a, Manuel Fontoura^a

^a Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-03-22

Accepted/Aceite: 2019-06-13

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Neurofibromatose 1;

Perturbações do Crescimento;

Puberdade Precoce

Keywords:

Growth Disorders;

Neurofibromatosis 1;

Puberty, Precocious

R E S U M O

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1), apesar de rara, é uma das doenças genéticas mais comuns. As crianças com NF1 podem apresentar várias comorbidades endócrinas. O objetivo deste estudo foi sintetizar a evidência mais recente no que diz respeito à implicação da NF1 no crescimento e na puberdade.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* com as palavras-chave “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”; “short stature”; “growth impairment” e “puberty development”.

Conclusão: As crianças com NF1, independentemente da presença ou não de glioma ótico (GO), estão em risco de desenvolver doença endócrina. No entanto, a coexistência de GO parece influenciar o aparecimento de patologias endócrinas.

Do ponto de vista do desenvolvimento pubertário, os doentes com NF1 têm maior risco de desenvolver puberdade precoce central (PPC) e, ao contrário do que acontece na PPC idiopática, este risco parece ser maior no sexo masculino. Por outro lado, alguns doentes com NF1, por mecanismos fisiopatológicos não totalmente esclarecidos, apresentam mais tarde hipogonadismo hipogonadotrófico. Relativamente ao crescimento, quase 40% dos indivíduos com NF1 apresentam uma estatura inferior ao seu potencial genético. Esse atraso do crescimento parece ter uma etiologia multifatorial e para ele contribuem disfunção hipotalâmica, alterações esqueléticas, PPC, déficit de hormona de crescimento e um surto de crescimento pubertário subnormal. No entanto, algumas crianças e jovens com NF1 podem apresentar excesso de hormona de crescimento que, embora transitório, pode ter importantes consequências sistémicas, como a progressão ou malignização de tumores.

Growth and Pubertal Development of Neurofibromatosis Type 1 Patients

A B S T R A C T

Introduction: Type 1 neurofibromatosis (NF1), although rare, is one of the most common genetic diseases. It has been previously reported that children with NF1 may have several endocrine disorders. Our aim is to summarize recent findings on comorbidities related with growth and pubertal development in the NF1 pediatric population.

Methods: A bibliographic search was conducted in PubMed, Scopus and Web of Science databases using the following key words: “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”; “short stature”; “growth impairment” and “pubertal development”.

Conclusion: Children with NF1 with or without optic pathway glioma (OPG) are at risk of developing endocrine disorders related to growth and pubertal development. The presence of an OPG seems

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: catiapsoliveira8@gmail.com (Cátia Priscila Santos Oliveira)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

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

to influence the prevalence of the endocrine comorbidities.

Regarding sexual development, children with NF1 have a higher risk of central precocious puberty (CPP), especially males, in opposition to what is found in idiopathic CPP. On the other hand, patients with NF1 can develop hypogonadotropic hypogonadism, although the underlying physiopathological mechanisms are still a matter of discussion.

In what concerns growth, almost 40% of the NF1 individuals present a stature below their genetic potential. This poor growth has a multifactorial etiology that comprehends hypothalamic dysfunction, skeletal malformations, CPP, growth hormone deficiency and a subnormal pubertal growth spurt. However, some children and adolescents with NF1 present an excess of growth hormone that, despite being almost always transitory, may have important consequences, like tumor progression or malignization.

Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome neurocutânea hereditária, autossômica dominante. A sua prevalência em Portugal é desconhecida. Em países do Norte da Europa, estima-se que afete 1:3000 a 1:5000 indivíduos.¹⁻³

A NF1 é causada por uma variante patogénica com perda de função no gene *Nf1* (17q11.2). O *Nf1*, com mais de 3000 variantes patogénicas descritas,⁴ codifica uma proteína supressora tumoral, a neurofibromina. A neurofibromina é uma proteína citoplasmática com um domínio ativador da GTPase que se expressa nos neurónios, nas células gliais, no sistema imunológico, no endotélio e na medula adrenal.⁴ A perda de função desta proteína oncosupressora leva à hiperativação do proto-oncogene RAS que, por sua vez, causa um aumento da atividade das vias efetoras

AKT-mTOR e MEK-ERK, levando a uma maior proliferação e sobrevivência celular.^{5,6}

Cerca de metade dos casos de NF1 são familiares (hereditários) e a outra metade são consequentes a variantes patogénicas *de novo*. O fenótipo pode ser distinto em função da fase do desenvolvimento embrionário em que ocorre a variante patogénica, no caso das variantes somáticas. Variantes patogénicas em fases mais tardias causam patologia mais localizada e muitas vezes unilateral (NF1 segmentar ou em mosaico).^{4,7,8}

A NF1 tem uma penetrância completa e tem também um carácter progressivo, muito embora a severidade das complicações seja muito variável e haja uma fraca correlação genótipo-fenótipo.⁹

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento das manifestações clínicas é também variável. Certas manifestações resultam de haploinsuficiência, enquanto outras requerem inativação bia-

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

| Critério | Descrição | Idade de apresentação |
|---|--|--|
| ≥ 6 manchas-de-café com leite com o maior diâmetro: > 0,5 cm em criança pré-pubertária; > 1,5 cm em indivíduos pós-puberdade. | Manchas hiperpigmentadas redondas/ovais com bordos bem definidos. | Muitas vezes presentes ao nascimento. Aumentam de número e tamanho nos primeiros 5-7 anos de vida. |
| Sardas axilares/inguinais | Manchas hiperpigmentadas de qualquer tamanho nas axilas e/ou virilhas. | Surgem mais frequentemente após os 5-7 anos de vida. |
| ≥ 1 glioma ótico | Tipicamente é um astrocitoma pilocítico grau 1. | Sintomas surgem mais frequentemente entre os 15 meses e os 7 anos. |
| ≥ 2 nódulos de Lisch (também designados hamartomas da íris) | Manchas castanho-avermelhadas na íris de pessoas com olhos azuis/verdes ou manchas hipopigmentadas em pessoas com olhos castanhos que não afetam a visão. | Desenvolvem-se mais frequentemente na adolescência. |
| ≥ 2 neurofibromas cutâneos ou ≥ 1 neurofibroma plexiforme | <i>Neurofibromas cutâneos</i> são tumores da bainha nervosa de nervos periféricos que se apresentam como depressões arroxeadas ou lesões pediculadas. <i>Neurofibromas plexiformes</i> envolvem nervos maiores, tais como raízes dorsais dos nervos espinhais, plexos nervosos ou cadeia simpática e podem envolver a pele ou serem completamente internos. Podem apresentar-se como lesões discretas, homogêneas e bem circunscritas ou difusas, heterogêneas e infiltrativas. | <i>Neurofibromas cutâneos</i> : desenvolvem-se na puberdade ou em idade adulta, aumentando em número e tamanho até à idade adulta. <i>Neurofibromas plexiformes</i> : provavelmente presentes ao nascimento. O crescimento e a extensão do tumor são imprevisíveis. |
| ≥ 1 lesão óssea característica | <i>Displasia dos ossos longos ± Pseudoartrose</i> : mais frequente na tíbia/perónio que se podem tornar encurvados; <i>Displasia da asa do esfenoide</i> : pode manifestar-se como assimetria orbitária ou proptose; <i>Cifoescoliose severa</i> . | <i>Displasia óssea</i> : Surge ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. <i>Cifoescoliose severa</i> : surge entre os 3 e os 5 anos. |
| ≥ 1 familiar de 1º grau com Neurofibromatose tipo 1 | | |

Para o diagnóstico clínico, é necessária a presença de pelo menos dois critérios.

Adaptado de Bizzarri C, et al. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:232-41.7 e Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13:2-7.^{4,9}

lética ou fatores modificadores adicionais. Por exemplo, a inativação bialélica é necessária para o desenvolvimento de manchas café-com-leite e neurofibromas, enquanto que para a formação de tumores malignos das bainhas nervosas periféricas é necessária uma alteração genética adicional, nomeadamente do gene TP53.⁴

A esperança média de vida destes doentes encontra-se diminuída, sendo a principal causa de morte as neoplasias malignas. De momento, não há tratamento definitivo e a gestão da doença passa pela vigilância e tratamento das complicações.⁴ No entanto, estão a surgir novos tratamentos que têm como alvo a via do mTOR e a via da MAPK.¹⁰

Apesar da diversidade de manifestações, existem certas características chave que permitem o diagnóstico. As manifestações da NF1 acumulam-se com a idade e, por isso, a maioria das crianças com NF1 preenche os critérios do National Institute of Health (NIH) pelos 8 anos de idade. Antes dessa idade, o diagnóstico pode ser difícil, pelo que uma criança suspeita de ter NF1 deve ser vigiada.⁸ Os critérios de diagnóstico do NIH para a NF1, bem como o período em que habitualmente surgem, encontram-se na Tabela 1. Para que seja estabelecido o diagnóstico clínico, a criança deve apresentar pelo menos dois dos critérios. O diagnóstico molecular é possível em cerca de 95% dos casos.¹¹

Para além das manifestações incluídas nos critérios de diagnóstico, os doentes com NF1 podem também apresentar perturbações do neurodesenvolvimento (dificuldades de aprendizagem, perturbação da hiperatividade e défice de atenção (PHDA), perturbação do espectro do autismo e distúrbios do sono).⁸ A NF1 está também associada a hipertensão, vasculopatias e cardiopatias congénitas.⁸ A nível neurológico, os indivíduos com NF1 podem apresentar doença cerebrovascular, epilepsia e hipoacusia neurosensorial.⁸ Para além do aumento de frequência dos tumores do sistema nervoso na NF1, também a frequência de cancro da mama e de feocromocitoma está aumentada.⁸

Do ponto de vista endócrino, a NF1 pode associar-se a um variado leque de entidades clínicas, como baixa estatura e puberdade precoce central (PPC).¹² Há muito que se tem tentado perceber qual a repercussão da NF1 no sistema endócrino e se existe uma influência direta da doença independentemente do desenvolvimento de um glioma ótico (GO).

Esta revisão tem como objetivo sintetizar a informação mais atual no que diz respeito às comorbilidades endócrinas relacionadas com o crescimento e o desenvolvimento pubertário das crianças e jovens com NF1.

Métodos

A pesquisa foi realizada no período entre agosto de 2018 e setembro de 2018 nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* usando os termos MeSH “neurofibromatosis 1”; “puberty, precocious” e as palavras-chave “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”. A pesquisa foi restrita a artigos em língua portuguesa ou inglesa, publicados após 1990, e a populações pediátricas.

Foram incluídos estudos observacionais transversais ou longitudinais, retrospectivos ou prospetivos e revisões sistemáticas ou bibliográficas acerca do tema, bem como estudos laboratoriais acerca da fisiopatologia. Para complementar alguns tópicos, foram selecionadas algumas séries de caso. Após leitura do título e resumo, foram selecionados e analisados 26 artigos.

Uma pesquisa adicional foi realizada nas mesmas bases de dados com as palavras-chave: “neurofibromatosis type 1”; “short stature”; “growth impairment”; “puberty development”. Após

aplicação dos mesmos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 5 artigos. Por fim, foi selecionado um artigo referenciado em um dos artigos incluídos pela sua grande relevância para o esclarecimento da fisiopatologia de uma alteração nos doentes com NF1 explorada neste artigo.

Resultados

Glioma ótico (GO) e doença endócrina

Os GO são astrocitomas pilocíticos de grau 1⁸ com prevalência descrita entre 1% e 30% nos indivíduos com NF1, dependendo se são ou não utilizados métodos imagiológicos de forma sistemática para avaliar estas crianças.^{8,13-17}

Muito embora GO associados à NF1 (NF1-GO) sintomáticos possam ocorrer em qualquer idade,^{8,13,15,16} eles são mais comuns em crianças com menos de 7 anos.^{18,19} Relativamente ao rastreio de NF1-GO, a Academia Americana de Pediatria recomenda um exame oftalmológico anual até aos 7 anos e bianual dos 8 aos 18 anos, bem como uma avaliação do crescimento anual.²⁰ O rastreio imagiológico não parece ter vantagem, uma vez que a maioria dos GO identificados serão não evolutivos e assintomáticos. A neuroimagem não prediz o comportamento clínico do tumor e não altera a vigilância do doente.^{8,13,16,21} Assim, a neuroimagem deve ser reservada para o rastreio quando uma avaliação oftalmológica confiável não é possível, para a avaliação da presença de um GO em doentes com sintomatologia visual ou rastreio oftalmológico anormal e para avaliação de progressão tumoral de doentes com diagnóstico de GO.^{21,22}

O objetivo primário do tratamento do NF1-GO é preservar a visão e prevenir as complicações, pelo que só está recomendada intervenção no caso de progressão tumoral ou aparecimento de sintomas. A quimioterapia é o tratamento de primeira linha.²³

Os NF1-GO são tumores benignos e indolentes, associados a baixa taxa de mortalidade. No entanto, acarretam elevada morbidade, nomeadamente endócrina. A localização dos NF1-GO condiciona as sequelas endócrinas. A localização pode ser classificada de acordo com os critérios de Dodge. O estadio I corresponde a tumores confinados aos nervos óticos. Os tumores em estadio II envolvem o quiasma, com ou sem envolvimento ótico, enquanto o estadio III diz respeito a tumores com envolvimento hipotalâmico e/ou de estruturas adjacentes.²⁴ Dada a sua proximidade anatômica e funcional com a hipófise, apenas os NF1-GO estadio II e III estão geralmente associados a sequelas endócrinas.²³ A puberdade precoce central (PPC), o défice de hormona de crescimento (DHC) e o excesso de hormona de crescimento (EHC) são apontadas como as sequelas mais frequentes. Sani *et al* registaram a evolução temporal das sequelas endócrinas numa amostra de crianças com NF1-GO não submetidas a radiação ou cirurgia e mostraram que, por um lado, a sequela endócrina mais precoce parece ser a PPC, sendo o atingimento dos restantes eixos hormonais mais raro.²³ Nesta amostra, o défice de TSH e o défice de ACTH ocorreram em 2,7% e 5,5% dos doentes.²³ Dada a sua gravidade, o défice de ACTH deve ser excluído em todas as crianças com GO com envolvimento quiasmático ou hipotalâmico.

Apesar da localização quiasmática e retroquiasmática ser mais frequente nos GO esporádicos, as complicações endócrinas parecem ser mais comuns nos NF1-GO, o que indica uma possível relação direta entre a NF1 e a patologia endócrina.^{18,21,25}

Na Tabela 2 encontram-se sumariados os resultados dos principais estudos analisados no que diz respeito à prevalência de PPC, hipogonadismo hipogonadotrófico, DHC e EHC em popu-

Tabela 2. Resultados dos principais estudos analisados.

| | Número de doentes | NF1-GO | % | PPC | % | HH | % | DHC | % | EHC | % | Ref. |
|---------------------|-------------------|---------|-------|-------|--------|------|------|-------|-------|------|------|------|
| Sani (2017)* | 36 | 36 | 100% | 12/36 | 33,3% | 1/36 | 2,7% | 13/36 | 36,1% | 2/36 | 5,5% | (23) |
| Cambiaso (2017) * | 64 | 64 | 100% | 2/64 | 3,1% | - | - | - | - | 7/64 | 11% | (31) |
| Listernick (1995) † | 36 | 17 | 47% | 5/17 | 29% | - | - | - | - | - | - | (18) |
| Parkhurst (2016) | 708 | 30/708 | 4,2% | 4/30* | 13,3%* | - | - | - | - | - | - | (13) |
| Segal (2010) | 331 | 44/331 | 13% | 6/44* | 14%* | - | - | - | - | - | - | (16) |
| Boulanger (2005) | 279 | 41/279 | 14,7% | 9/279 | 3,2% | - | - | - | - | - | - | (17) |
| Habiby (1995) | 219 | 33/171# | 19% | 7/219 | 3,2% | - | - | - | - | - | - | (14) |
| Cnossen (1997) | 122 | 15/122 | 12,3% | 3/122 | 2,5% | - | - | 3/122 | 2,5% | - | - | (25) |
| Carmi (1999) | 89 | 12/89 | 13,4% | 5/89 | 5,6% | - | - | - | - | - | - | (38) |

A proporção de casos de puberdade precoce central é mais elevada nos grupos de doentes com glioma ótico do que em amostras não selecionadas de doentes com NF1. De notar a escassez de resultados para outras patologias endócrinas que não a puberdade precoce central. O défice de hormona de crescimento também parece ser mais frequente entre doentes com glioma ótico do que em amostras não selecionadas de doentes com NF1.

*Estudos realizados em amostras selecionadas de doentes com glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1; † Comparação entre um grupo de 17 crianças com glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1 e um grupo de 19 crianças com neurofibromatose tipo 1 sem glioma ótico; + Autores pesquisaram puberdade precoce central apenas nos doentes com glioma ótico; # Apenas 171 doentes foram submetidos a neuroimagem para diagnóstico de glioma ótico; NF1-GO = glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1, PPC = puberdade precoce central, HH = hipogonadismo hipogonadotrófico, DHC = défice de hormona de crescimento, EHC = excesso de hormona de crescimento.

lações pediátricas com NF1. Os resultados dos diferentes estudos serão discutidos ao longo do texto.

Puberdade precoce central (PPC)

A prevalência de PPC na população com NF1 é mais elevada do que na população geral.^{14,17,25-27} As prevalências descritas de PPC nos doentes com NF1-GO vão de 15%^{13,17} a 30%.^{14, 23,26} Nestes estudos, a grande maioria dos casos tinham GO quiasmáticos ou com envolvimento hipotalâmico, sendo que há apenas três casos descritos de PPC e GO confinado ao nervo ótico.²⁸ Esta maior prevalência de PPC nos GO quiasmáticos ou próximos do hipotálamo resulta de uma provável perda dos mecanismos inibitórios sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com consequente início prematuro da puberdade.^{7,23}

Nos doentes com NF1 sem GO, a PPC tem uma frequência comparável à da população geral.^{14,26,28} Contudo, ao contrário do que acontece na população geral,⁷ nos doentes com NF1 parece haver uma prevalência maior de PPC no sexo masculino.^{14,25}

A PPC associada à NF1 é tratada com agonistas da *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), sendo as indicações terapêuticas similares às das crianças com PPC idiopática ou não relacionada com NF1.^{7,28}

Hipogonadismo hipogonadotrófico (HH)

Nos doentes com NF1 também pode ocorrer hipogonadismo hipogonadotrófico. Virdis *et al* mostraram numa coorte de 123 crianças do sexo feminino com NF1 que a menarca ocorreu mais tarde do que nas suas mães saudáveis.²⁶ Há casos descritos de jovens com NF1-GO submetidos²⁹ e não submetidos²³ a radioterapia que apresentaram numa primeira fase PPC e posteriormente défice de gonadotrofinas. Tendo em conta que o HH foi descrito em doentes com NF1 sem GO²⁶ e em doentes com NF1-GO,²³ é necessário compreender melhor a relação entre o HH e a NF1, nomeadamente se surge por compressão tumoral por um GO ou se faz parte do espectro de manifestações da NF1.

Excesso de hormona de crescimento (EHC)

O EHC foi definido nos diferentes estudos como crescimento linear acelerado (estatura e/ou velocidade de crescimento superior a 2 desvios-padrões para a idade e o sexo), níveis elevados de IGF-1 e ausência de supressão da hormona de crescimento (HC) durante uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) para valores <1,0 ng/mL^{7, 23, 30} ou valor de HC após PTGO > 0,4 ng/mL.³¹ É importante referir que Cambiaso *et al* consideraram que níveis elevados de IGF-1 ou ausência de supressão da HC após PTGO juntamente com crescimento linear acelerado eram suficientes para o diagnóstico de EHC, enquanto nos restantes estudos o EHC foi diagnosticado apenas quando os três critérios se encontravam presentes.

A prevalência de EHC em crianças com NF1 não está bem estabelecida e estará provavelmente subdiagnosticada, uma vez que os clínicos estão mais atentos ao atraso do crescimento do que a uma velocidade de crescimento anormalmente elevada ou a uma alta estatura. Sani *et al* reportaram no seu estudo uma prevalência de 5,6% em crianças com NF1-GO,²³ enquanto Cambiaso *et al* relataram uma prevalência de 10,9%.³¹ O facto de Cambiaso *et al* terem definido o EHC de forma diferente dos restantes estudos poderá justificar a diferença apresentada. O EHC parece ser mais frequente no sexo masculino.³¹

O EHC tem sido descrito associado à PPC^{30,31} e parece limitar-se, à semelhança do observado na PPC, aos casos de NF1 com GO.⁷ O EHC pode resultar do envolvimento quiasmático ou hipotalâmico pelo glioma,^{23,31} ou seja, a infiltração tumoral nas vias da somatostatina resulta numa diminuição da inibição sobre a produção de HC, com consequente aumento da hormona.^{7,31} Devido à relação entre o EHC e o GO, Cambiaso *et al* sugerem que o EHC possa ser um preditor útil de GO nas crianças com NF1.³¹

O EHC parece ser um fenómeno transitório que resolve espontaneamente na peri-puberdade. Josefson *et al* e Cambiaso *et al* descreveram casos de doentes com GO que tiveram resolução espontânea do EHC.^{30,31} No entanto, níveis elevados de IGF-1 levam à intolerância à glicose, cardiomegalia, obesidade e possível crescimento tumoral. Recetores da HC foram identificados em neurofibromas plexiformes, pelo que estes precursores de tumores

malignos das bainhas nervosas periféricas parecem ter a capacidade de responder à HC.³²

Assim, mesmo reconhecendo que o EHC possa ser um fenómeno transitório, estas crianças devem ser tratadas. O tratamento passa pela administração de um análogo da somatostatina, tal como a lanreotida. As crianças tratadas com análogo da somatostatina parecem ter resolução da EHC após término da terapêutica.^{23,30,31} No entanto, Cambiaso *et al* relataram no seu estudo uma criança que teve recorrência do EHC com progressão tumoral anos após ter terminado a terapêutica.³¹ Este caso levanta questões quanto ao tempo de tratamento e o tempo de seguimento destes doentes, ambos difíceis de definir com o conhecimento atual.

Atraso do crescimento e défice de hormona de crescimento (DHC)

A baixa estatura, definida como uma estatura inferior ou igual a 2 desvios-padrão ou abaixo do percentil 3 para a idade, o sexo e o estadiu pubertário em relação a uma população de referência, tem sido descrita em 13% a 33% da população de NF1.³³⁻³⁵ Estudos mais recentes estimaram uma prevalência mais baixa, de cerca de 8% em crianças.^{36,37} No entanto, cerca de 25% das crianças pré-púberes³⁸ e 18% a 43% dos adultos com NF1 têm uma estatura abaixo do percentil 10.^{26,38} Assim, mesmo que não cumpram critérios de baixa estatura, a maioria dos doentes com NF1 têm uma estatura aquém do seu potencial genético.³⁵⁻³⁷ Por outro lado, nas crianças com NF1, não parece haver diferenças entre o *z-score* da sua estatura e o da estatura-alvo familiar quando um dos pais tem também NF1, o que torna claro o efeito da variante patogénica do gene NF1 no crescimento através de fatores adicionais e ainda não esclarecidos.^{37,38}

A baixa estatura nos doentes com NF1 é multifatorial e alguns dos fatores implicados estão ainda mal-esclarecidos.

A NF1 pode estar associada a défice de hormona de crescimento (DHC), muito embora a prevalência do DHC nesta população não esteja bem definida e coexistam vários confundidores, relacionados com a existência ou não de glioma e com possíveis antecedentes de radioterapia ou cirurgia do sistema nervoso central. Sani *et al* reportaram uma prevalência de DHC de 36,1% entre crianças com NF1-GO que não foram submetidas nem a radioterapia nem a cirurgia.²³ Cnossen *et al* descreveram uma prevalência de DHC de 2,5% em crianças com NF1, prevalência essa que aumentava para 20% quando se tinha em consideração apenas as crianças com NF1-GO.²⁵ O DHC tem sido descrito como transitório.²³

A etiopatogenia do DHC associado à NF1 não está totalmente esclarecido e, muito embora seja mais comum na presença de um tumor intracraniano, pode surgir mesmo na ausência de uma neoplasia,^{25,34} o que sugere que existe uma relação entre a NF1 e o DHC independente da existência de lesão hipofisária.

Estudos experimentais mostraram que ratos sem neurofibromina no hipotálamo apresentam uma diminuição de libertação de *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), com conseqüente diminuição da produção HC e IGF-1,⁵ o que evidencia o papel fundamental que a neurofibromina tem na função do eixo hipotálamo-hipofisário.

Nas crianças com NF1 e DHC, o tratamento com HC é eficaz e traduz-se num aumento da velocidade de crescimento.^{23,39} Contudo, o resultado do tratamento com HC fica aquém do observado nas crianças com défice idiopático de HC.³⁹

Nenhum dos estudos analisados reportou os níveis de IGF-1 nas crianças com NF1 e DHC durante e após o tratamento com HC. Assim, a resistência à HC pode dever-se a alterações nos receptores de HC hepáticos ou nas vias de sinalização intracelulares

que não permitam a estimulação da produção de IGF-1 pela HC, mesmo após a normalização dos seus níveis.

Relativamente aos efeitos laterais, leva à progressão da escoliose,²³ mas não parece aumentar nem a taxa de progressão tumoral nem o risco de desenvolvimento de outras neoplasias.^{23,29,39}

Para além do défice de HC, a PPC também contribui para uma possível baixa estatura nos indivíduos com NF1, fundamentalmente se não tratada. Mesmo nos indivíduos sem PPC, os jovens com NF1 parecem apresentar uma diminuição da velocidade de crescimento durante o surto de crescimento pubertário.^{33,36,38} Enquanto Clementi *et al* descrevem um pico de crescimento diminuído e antecipado em crianças com NF1 do sexo masculino,³³ Zessis *et al* mostraram que o pico de crescimento ocorre em idade similar à da população geral, mas com menor amplitude em ambos os sexos.³⁶

Armstrong *et al* demonstraram no seu estudo caso-controlo que os casos com NF1 eram significativamente mais baixos e tinham um conteúdo mineral ósseo significativamente menor em relação aos seus irmãos não afetados, estando o osso trabecular mais severamente afetado que o osso cortical.⁴⁰ Estas diferenças esqueléticas podem resultar de uma resposta óssea aos fatores de crescimento (como a HC e o IGF-1) alterada,^{36,40} o que pode justificar o atraso mais significativo do crescimento na puberdade, mesmo em doentes sem DHC,^{33,36,38} e a aparente resistência à HC que os doentes com NF1 e DHC exibem.^{36,39}

Alta estatura

Enquanto a macrocefalia, o atraso no crescimento e a baixa estatura são características bem conhecidas de doentes com NF1 clássica, Spiegel *et al* descreveram em 21 doentes com microdeleções *NF1 1.4/1.3 Mb* a coexistência de alta estatura e aumento da idade óssea em crianças em idade pré-escolar.⁴¹ Mautner *et al*⁴² também encontraram uma elevada proporção de alta estatura entre doentes com grandes deleções do gene *NF1 1.4 Mb*. O crescimento aumentado na infância faz parte do fenótipo dos doentes com estas deleções e resulta provavelmente do facto de na região do cromossoma onde ocorrem essas microdeleções existir um gene cuja haploinsuficiência causa hipercrecimento.⁴¹

Discussão

Esta revisão da literatura mostra que a NF1 tem implicações óbvias no crescimento e no desenvolvimento pubertários. A doença endócrina nos doentes com NF1 é mais frequente se coexistir um GO, muito embora possam existir comorbilidades endócrinas mesmo na ausência de GO.

Do ponto de vista do desenvolvimento pubertário, os doentes com NF1 têm maior risco de PPC. Ao contrário do que acontece na PPC idiopática, este risco parece ser acrescido para os doentes do sexo masculino. A PPC tem sido a comorbilidade endócrina mais estudada nestes doentes, estando a sua avaliação e tratamento bem definidos. Por outro lado, alguns doentes com NF1, por mecanismos fisiopatológicos não totalmente esclarecidos, apresentam mais tarde hipogonadismo hipogonadotrófico.

Relativamente ao crescimento, cerca de 40% dos adultos com NF1 apresentam uma estatura inferior ao seu potencial genético, de etiologia multifatorial. Parecem contribuir para o atraso do crescimento associado à NF1 anomalias esqueléticas, como a escoliose e a pseudartrose, o tratamento da PHDA, patologias endócrinas, como a PPC e a DHC,³⁷ uma possível disfunção hipotalâmica,^{5,43} alterações na resposta óssea a fatores de crescimento,^{36,40}

e uma diminuição da velocidade de crescimento durante o surto de crescimento pubertário.^{33,36,38} No entanto, algumas crianças e jovens com NF1 parecem apresentar um excesso de HC que, embora transitório, pode ter consequências sistêmicas, nomeadamente a possível progressão ou malignização de tumores.

Uma vez que não existem recomendações nacionais, o seguimento e a avaliação das crianças com NF1 deve ser feito de acordo com *guidelines* internacionais.^{20,44} No que diz respeito às complicações endócrinas, os autores consideram que uma avaliação endócrina e um seguimento prolongado estão recomendados, mesmo na ausência de um GO. Julgam ainda que a vigilância das crianças e jovens com NF1 deve ser efetuada em centros de referência, de forma a diminuir o número e a gravidade das complicações.

Esta revisão sistemática mostra as lacunas que existem nesta área.

Desconhece-se ao certo a prevalência do DHC e do EHC, que podem estar sub ou sobreestimadas.

Em relação ao DHC, permanecem as dúvidas relativamente à sua história natural e à sua associação com a NF1, nomeadamente, se depende do desenvolvimento de um GO. Parece haver alguma resistência ao tratamento com HC por parte dos doentes com NF1 e DHC, que poderá ser explicada por alterações a nível ósseo^{36,40} ou hepático. Howell *et al* propuseram o uso de doses supra-fisiológicas para ultrapassar a resposta sub-ótima ao tratamento com HC, mas a sua eficácia e segurança a longo prazo ainda não estão exaustivamente avaliadas.³⁹

No EHC também há dúvidas quanto à eficácia, segurança, doses e duração do tratamento com análogos de somatostatina devido ao número reduzido de doentes tratados nos diferentes estudos. Em relação ao uso de EHC como preditor de GO,³¹ ainda não se conhece a sua sensibilidade/especificidade.

Assim, os autores consideram importante a realização de estudos de coorte longitudinais com amostras representativas da população NF1 que permitam definir a prevalência e a história natural das características clínicas e auxológicas até ao diagnóstico do DHC e do EHC. Para além disso, são essenciais ensaios clínicos que avaliem o tratamento do DHC e do EHC, comparando grupos tratados com diferentes doses e, no caso dos análogos da somatostatina, os diferentes fármacos. Por último, é necessária investigação básica que permita aprofundar os mecanismos de resistência à HC nos seus órgãos-alvo, nomeadamente, no fígado e no osso.

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.

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.

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

References / Referências

1. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of

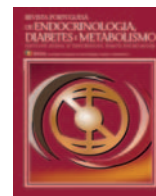
- neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141:71-4.
- Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000;37:632-6.
- Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26:704-11.
- Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
- Hegedus B, Yeh T-H, Lee DY, Emmett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2956-66. doi: 10.1093/hmg/ddn194.
- Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature.* 1992;356:713-5.
- Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:232-41. doi: 10.1159/000369802.
- Dunning-Davies BM, Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101:102-11. doi: 10.1136/archdischild-2014-308084.
- Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12:1-11.
- Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2019;8:62-72. doi: 10.22608/APO.2018182.
- Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939-55. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.
- Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2018;33:73-81. doi: 10.1177/0883073817739509.
- Parkhurst E, Abboy S. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;53:334-8. doi: 10.3928/01913913-20160810-03.
- Habiby R, Silverman B, Listerick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126:364-7.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J, Garcia-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas. A series of 80 patients. *Rev Neurol.* 2008;46:530-6.
- Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge M-E, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: Follow-up of 44 patients. *J AAPOS.* 2010;14:155-8. doi: 10.1016/j.jaapos.2009.11.020.
- Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:225-31.
- Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr.* 1995;127:718-22.
- Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr.* 1994;125:63-6.
- Hersh JH. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121:633-42.
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189-98.
- Bodey C, Seal A. Question 1: Should a child with neurofibromatosis type 1 be screened for central nervous system tumours with neuroimaging? *Arch Dis Child.* 2014;99:595-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-306047.
- Sani I, Albanese A. Endocrine long-term follow-up of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:179-88. doi: 10.1159/000458525.
- Dodge HW, Jr., Love JG, Craig WM, Dockerty MB, Kearns TP, Holman CB, et al. Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1958;79:607-21.
- Cnossen MH, Stam EN, Cooman LCMG, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 1997;100:667-70.
- Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:s289-92.
- Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138-43.
- Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, et al.

- Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:841-4.
29. Huguenin M, Trivin C, Zerah M, Doz F, Brugieres L, Brauner R. Adult height after cranial irradiation for optic pathway tumors: relationship with neurofibromatosis. *J Pediatr.* 2003;142:699-703.
 30. Josefson JL, Listerick R, Charrow J, Habiby RL. Growth hormone excess in children with optic pathway tumors is a transient phenomenon. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:35-8. doi: 10.1159/000447326.
 31. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2353-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38308.
 32. Cunha KSG, Barboza EP, da Fonseca EC. Identification of growth hormone receptor in plexiform neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. *Clinics.* 2008;63:39-42.
 33. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Genet.* 1999;87:317-23.
 34. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol.* 2000;22:355-8.
 35. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2000;37:933-8.
 36. Zesis NR, Gao F, Vadlamudi G, Gutmann DH, Hollander AS. Height growth impairment in children with neurofibromatosis type 1 is characterized by decreased pubertal growth velocity in both sexes. *J Child Neurol.* 2018;33:762-6. doi: 10.1177/0883073818786807.
 37. Soucy EA, van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2013;28:303-7. doi: 10.1177/0883073812446310.
 38. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *Pediatrics.* 1999;103:1257-62.
 39. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shaleta SM. Growth hormone and neurofibromatosis. *Horm Res.* 2000;53:70-6.
 40. Armstrong L, Jett K, Birch P, Kendler DL, McKay H, Tsang E, et al. The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case-control study. *Am J Med Genet A.* 2013;161a:1654-61. doi: 10.1002/ajmg.a.36001.
 41. Spiegel M, Oexle K, Horn D, Windt E, Buske A, Albrecht B, et al. Childhood overgrowth in patients with common NF1 microdeletions. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:883-8.
 42. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Hogel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010;47:623-30. doi: 10.1136/jmg.2009.075937.
 43. Josefson J, Listerick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr.* 2011;158:433-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.013.
 44. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-8.
 45. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:2-7.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Revisão

Influência da Restrição Calórica no Envelhecimento



Filipe Mateus ^{a,*}, Anabela Mota Pinto ^a

^a Fisiopatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-02-226

Accepted/Aceite: 2019-05-11

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Envelhecimento;
Expectativa de Vida;
Restrição Calórica

Keywords:

Aging;
Caloric Restriction;
Life Expectancy

R E S U M O

Neste trabalho foi feita uma revisão da literatura mais recente sobre o tema da restrição calórica na sua relação com o equilíbrio de nutrientes. Daqui resulta a ideia de que é no contexto da investigação do equilíbrio de nutrientes que a restrição calórica tem a sua ação central, e não como estratégia isolada. Estes estudos, cada vez mais pormenorizados, avançam no sentido de que o contributo das proporções ideais de nutrientes na longevidade é o mais importante. O entrecruzamento de vários mecanismos e vias de transdução de sinais de nutrientes e de energia está implicado na proporção dietética testada desde as leveduras, a moscas da fruta e a mamíferos. Daqui resulta uma explicação plausível dos resultados da “dieta tradicional de Okinawa”. A via de sinalização da glicose, nuclear nas dietas de restrição calórica, e as vias de sinalização de aminoácidos, mediante o entrecruzamento das vias *general control nonderepressible 2* (GCN2) e *mammalian/mechanistic target of rapamycin* (mTOR), estão implicadas na regulação da longevidade verificada nos regimes de restrição de proteínas com alto teor de hidratos de carbono: *low protein, high carb* (LPHC), numa proporção dietética semelhante à verificada na dieta tradicional de Okinawa.

Influence of Caloric Restriction on Ageing

A B S T R A C T

In this paper the most recent literature on the subject of caloric restriction in its relation to the macronutrients balance was reviewed. From the review comes the suggestion that it is in the context of nutrient balance and ideal ratios that caloric restriction plays its central role, and not as an isolated strategy. This idea corresponds to a scientific shift towards the detailed investigation of the contribution of optimal nutrient ratios on longevity. The interweaving of various mechanisms and signal transduction pathways of nutrient and energy is involved in the dietary proportion tested in yeast, fruit flies and mammals. From the investigation of these mechanisms comes a plausible explanation of the results of “traditional Okinawa diet”. The signaling pathways of glucose, nuclear in energy-restricted diets, and of amino acids detection, through the intersection of general control nonderepressible 2 (GCN2) and mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathways, are implicated in the regulation of longevity recorded in the low protein, high carb (LPHC) restriction systems, a dietary proportion similar to that of the traditional Okinawan diet.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: filipemateus@hotmail.com (Filipe Mateus)

Ladeira da Portela da Cobiça, nº 74, 3030-168 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar190007>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Nas sociedades contemporâneas, com crescente esperança média de vida, a temática do envelhecimento ganhou novos contornos. O interesse pela manutenção de qualidade de vida no envelhecimento, tem orientado inúmeras investigações.¹

O envelhecimento e a longevidade são extremamente complexos, muito contribuindo fatores genéticos, ambientais e comportamentais.² Desde as leveduras aos insetos e mamíferos, as atividades da célula, como a regulação do metabolismo, crescimento e envelhecimento, são harmonizadas por uma rede de vias de sinalização de nutrientes: a regulação pelas sirtuínas,³ *insulin growth factor – 1* (IGF-1), o alvo de rapamicina (TOR-Sch9 - ortólogo nas leveduras do mTOR/S6K) e a Ras/proteína quinase A (PKA). A redução da atividade destas vias foi reconhecida como suscetível de produzir efeitos na saúde e na longevidade.⁴

O interesse em torno das propriedades e interações dos vários nutrientes e os seus efeitos no envelhecimento, tem vindo a articular-se com experiências em restrição calórica (RC), no sentido de encontrar as proporções dietéticas adequadas a uma vida saudável e maior longevidade.

Neste trabalho procura-se dar relevo a este interesse crescente, destacando a problemática da restrição calórica e/ou equilíbrio de macronutrientes. Neste sentido, encontram-se os processos que poderão justificar casos de longevidade, como na comunidade de Okinawa, no Japão, exemplo da importância da RC e de certas proporções dietéticas, como as dietas restritivas *low protein, high carb* (LPHC).⁵⁻⁷

Métodos

Pesquisaram-se na PubMed os termos MeSH (*Medical Subject Headings*): “*caloric restriction*”; “*longevity*”; “*diet, protein-restricted*”; “*signal transduction*”; “*TOR serine-threonine kinases*”, incluindo as possíveis relações destas palavras-chave. Pesquisaram-se ainda outros termos, que, não sendo MeSH, se consideraram relevantes para aprofundar alguns aspetos do trabalho: “*dieta de Okinawa*”; “*equilíbrio de macronutrientes*”. Encontrou-se assim a linha de desenvolvimento central do nosso trabalho.

Encontrados os artigos, fez-se um estudo das teses propostas ou defendidas pelos autores, do tipo de investigação dirigida e metodologias utilizadas e dos modelos animais testados. Procurou-se utilizar artigos com informação relevante e cientificamente correta, de acordo com os conhecimentos atuais.

Resultados/Discussão

Inflexão nas investigações sobre dieta e longevidade

O estudo dos mecanismos que regulam o processo do envelhecimento tem sido realizado quer por meio de manipulações genéticas das vias de sinalização de nutrientes, quer através de protocolos de restrição dietética, nos quais a ingestão de um ou mais macronutrientes é reduzida. O protocolo dietético mais antigo e mais bem documentado é a redução da ingestão calórica sem falta de nutrientes essenciais, a chamada restrição calórica. Os seus benefícios foram descritos pela primeira vez em 1935, no artigo clássico de Clive McCay e Mary Crowell,⁸ com dados sobre o aumento da esperança de vida de ratos, face à redução da ingestão de alimentos.⁴ Esse protocolo⁸ foi colocado em prática durante cerca de 4 anos, ao longo dos quais se avaliou o impacto da restrição de alimentos em vários parâmetros, entre os quais a

longevidade dos ratos. Para tal dividiram-se 106 ratos em três grupos: um primeiro grupo constituído por 34 ratos, sujeitos a dieta *ad libitum*; um segundo grupo de 36 elementos, submetidos a RC a partir do momento em que pararam de ser amamentados; e um terceiro grupo também de 36 elementos, submetidos a RC desde duas semanas depois de pararem a amamentação. A dieta do grupo sujeito a RC resultou de uma mistura sintética de vários alimentos, sem falta de qualquer nutriente essencial, não tendo sido, contudo, quantificada comparativamente com a dieta *ad libitum*, em termos percentuais. Obtiveram-se nesta experiência resultados positivos face ao aumento da esperança média de vida nos ratos machos, com uma sobrevivência média de 483 dias no grupo I, 820 dias no grupo II e 894 dias no grupo III. Nas fêmeas não houve diferenças estatisticamente significativas, segundo os autores, por duas fêmeas do grupo II terem morrido muito cedo, devido a condições climáticas adversas. Este artigo terá marcado a linha de investigação sobre os mecanismos envolvidos nos efeitos positivos da RC no aumento da esperança de vida, bem como sobre a melhoria da saúde em geral. As experiências desenvolvidas desde então testaram diversas hipóteses em organismos modelo, tais como: leveduras, moscas da fruta, nemátodes, ratinhos e macacos.^{9,11}

As vias sinalizadoras, como da *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) e das sirtuínas, são conhecidas como portadoras da capacidade de intervir na longevidade de vários organismos, em resposta aos regimes alimentares.^{4,9,11}

A *Saccharomyces cerevisiae* tem sido o modelo de levedura mais testado.^{10,12} Experiências realizadas sob diferentes regimes alimentares revelaram que a redução da concentração de glicose no meio (geralmente de 2% para 0,5%) aumenta a esperança média de vida em cerca de 25%.¹³ Foram também investigados os resultados da variação de outros nutrientes, sendo que a presença maior ou menor de certos nutrientes pode ativar múltiplas vias de sinalização, como a TOR1-Sch9, via ativada essencialmente por aminoácidos, e a Ras/PKA, que responde, principalmente, à presença da glicose.^{11,12,14} (Fig. 1). Estas vias sinalizadoras são suscetíveis de promover a divisão celular e crescimento em resposta a nutrientes, ao mesmo tempo que reduzem a capacidade de resposta celular do organismo ao stress e o processo da autofagia, diminuindo, portanto, a longevidade. Verifica-se, de facto, que o mTOR é o principal regulador negativo da autofagia. Além do mais, apresenta uma forte associação ao processo de envelhecimento, tendo estreita relação com algumas doenças a ele normalmente associadas, nomeadamente neurodegenerativas.¹⁵ Numa experiência induziu-se uma mutação de TOR e Sch9p, conferindo-lhes deficiência, o que proporcionou resistência ao stress oxidativo e permitiu uma prorrogação da esperança de vida.¹² De forma semelhante, a supressão de Ras2 aumenta a vida útil e induz maior resistência ao stress oxidativo.^{12,14}

A quinase Rim15 e os seus fatores de transcrição resistentes ao stress, Msn2p/4p e Gis1p, desempenham papéis fundamentais na mediação de efeitos da RC na longevidade (Fig. 1). Diminuem a sinalização da via TOR-Sch9, estendendo a vida da *S. cerevisiae*, através da modulação de funções mitocondriais.^{12,14} Nestes testes de manipulação foi comprovado que a inibição do TOR resulta numa ampliação do acoplamento mitocondrial, com diminuição das espécies reativas de oxigénio (ROS). Além disso, a RC reduz os níveis do anião superóxido, independentemente da Rim15, havendo menor produção de ROS. Daqui resulta um aumento da ativação de membrana mitocondrial, que fornece um sinal adaptativo suscetível de prolongar a esperança de vida desta levedura¹⁶ (Fig. 1).

No nemátode *Caenorhabditis elegans*, demonstrou-se que a

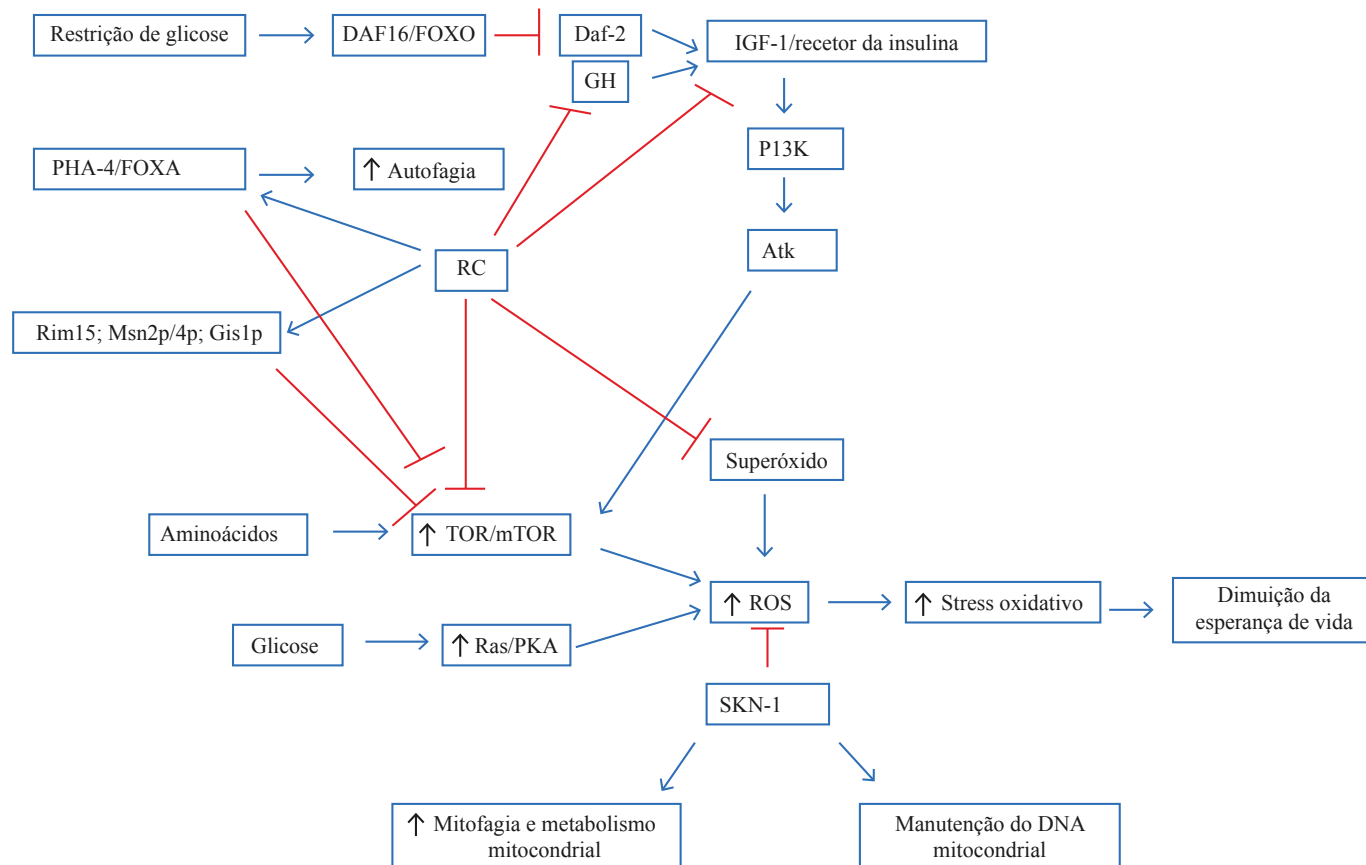


Figura 1. Principais vias envolvidas no processo de envelhecimento e na sua relação com a restrição calórica.

Akt (proteína quinase B); Daf-2 (gene ortólogo do *caenorhabditis elegans* que codifica o recetor de insulina/IGF-1); DAF16 (fator de transcrição da FOXO); FOXA (*a subclass of the forkhead family of transcription factors*); GH (hormona de crescimento); Gis1p (fator de transcrição da Rim15); IGF-1 (*insulin growth factor-1*); MSN2p/4p (fator de transcrição da Rim15); mTOR (*mammalia n/mechanistic target of rapamycin*); PHA-4 (fator de transcrição da FOXA); PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase); PKA (proteína quinase A); Ras (proteína da família de proteínas de pequenas GTPases); RC (restrição calórica); RIM15 (quinase resistente ao stress); ROS (espécies reativas de oxigénio); SKN-1 (ortólogo no *C. elegans* das proteínas NRF dos mamíferos); TOR (ortólogo do mTOR nas leveduras).

via de sinalização iniciada pelo IGF-1 estimula a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que ativa a proteína quinase B (akt) (e esta, por sua vez, o mTOR), o que diminui a longevidade (Fig. 1).¹⁷ A inibição desta via, mediante mutações funcionais no Daf-2, um gene do *C. elegans* que codifica o recetor de insulina/IGF-1, retarda o processo de envelhecimento. Essa inibição, causadora das mutações no Daf-2, pode ser feita através do DAF-16, fator de transcrição da FOXO (família de fatores de transcrição, codificada pelo gene homólogo, que está associada a maior longevidade, pela regulação que exerce sobre a auto-imunidade e protecção celular). Verifica-se que a ingestão de glicose diminui a expressão de proteínas pró-longevidade, entre as quais a FOXO. Como tal, restringindo-se o seu consumo, aumentará a expressão dessas proteínas e, conseqüentemente, a esperança de vida.^{11,17} (Fig. 1). Também a quantidade e o tipo de lípidos ingeridos parecem influenciar a longevidade e saúde destes nemátodes. Por exemplo, os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) ω -6 promovem autofagia, reduzem as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e aumentam as lipoproteínas de alta densidade (HDL), melhorando a saúde metaólica.¹¹ Um outro processo que aumenta a longevidade nos seres com mutação no Daf-2 é a regulação negativa da via de sinalização mTOR-S6K e a autofagia parcialmente induzida pelo PHA-4/FOXA (fator de transcrição desta família).¹⁴ Um terceiro fator de transcrição é o SKN-1, ortólogo no *C. elegans* das proteínas *nuclear respiratory factor* (NRF) dos mamíferos, que regula

a mitofagia e metabolismo mitocondrial, reduz as ROS e é essencial para a manutenção do ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial^{16,18} (Fig. 1). Todos estes processos controlam os genes envolvidos no processo da autofagia, contribuindo para maior longevidade. No *C. elegans*, um transportador de glicose, FGT-1 (gene ortólogo da proteína transportadora GLUT dos mamíferos), parece ser responsável pela atividade de transporte e sinalização do metabolismo da glicose. Reduzindo a sua atividade, aumenta a esperança de vida para níveis semelhantes obtidos através da diminuição da sinalização Daf-2.²⁰

Na mosca da fruta *Drosophila melanogaster*, a redução da ativação da via de sinalização IGF-1, mediante restrição de consumo proteico, mostra extensão da vida útil.¹¹ A inibição da via do TOR nesta espécie traduz-se num aumento de até 30% de vida saudável. O protocolo de restrição dietética habitual nestes seres consiste numa dieta *ad libitum* diluída, em que os teores de açúcar e de proteínas são alterados para determinar a longevidade máxima. De facto, o emprego de concentrações fixas de açúcar, com redução proteica, prolonga significativamente a longevidade, enquanto que a simples restrição de açúcar atinge uma extensão mais modesta da vida útil.²¹

Quanto à experimentação em mamíferos, a modulação genética, nutricional ou farmacológica, das vias IGF-1 e mTOR, também revela impacto no envelhecimento e no retardar de doenças a ele ligadas. A hormona do crescimento (GH) estimula a produção

de IGF-1. Em ratinhos, a RC em até 30% comparativamente com a dieta *ad libitum*, ao limitar a sinalização da via IGF-1 e do receptor da GH e reduzir os níveis de insulina, é capaz de melhorar significativamente o estado de saúde, reduzir a ocorrência de inúmeras doenças relacionadas com a idade e de estender a vida útil em até 60%.³ Os efeitos benéficos da RC e da redução dos níveis de IGF-1 foram confirmados, exercendo ação inibitória sobre a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, com redução da atividade do mTOR, aumentando significativamente a vida útil⁶ (Fig.1). Noutro estudo,¹⁴ os ratinhos submetidos a RC de 20% a 40% da dieta *ad libitum* ministrada aos animais do grupo de controlo apresentam prolongamento da vida útil de cerca de 40%. Estes efeitos devem-se em parte à redução da ocorrência de doenças crónicas, como cancro, diabetes e doenças cardiovasculares.¹⁴

O papel e efeitos dos aminoácidos

Nas leveduras, os efeitos da privação de aminoácidos no envelhecimento dependem do aminoácido específico do qual estas foram privadas. Sabe-se que a carência de aminoácidos não essenciais, utilizados como fontes preferenciais de azoto, pode estender a esperança média de vida, enquanto a supressão de certos aminoácidos essenciais tem efeito contrário. É o caso da leucina, cuja suplementação durante a RC resulta em extensão da esperança de vida.¹⁰ Pelo contrário, a restrição de metionina parece estender a esperança média de vida.²¹ A isoleucina, treonina e valina têm a capacidade de estender a vida através da via de sinalização e de controlo geral de aminoácidos (GAAC). A sinalização de certos aminoácidos, como a leucina, ocorre através da sua regulação sobre o mTOR,¹⁰ enquanto a ausência de aminoácidos individuais é detetada através do GCN2 (*general control nonderepressible 2*).²³ A regulação destas duas quinases aparece, em muitas investigações, como estando envolvida na modulação da longevidade mediante restrição dietética.^{9,11,14} Neste âmbito, foi atestado que a GCN2 desempenha um papel central na extensão de vida útil. Isto acontece devido à ativação, em condições de restrição, da via de sinalização PHA-4/FOXA e respetivos genes alvo, antagonizada pela mTOR/S6K.¹⁴

Para além dos aminoácidos, uma outra fonte de azoto utilizada pela *S. cerevisiae*, o amónio, foi identificada como fator chave na modulação da longevidade. A presença de amónio, enquanto fonte de azoto, será parcialmente responsável pela diminuição da esperança de vida em células privadas de certos aminoácidos essenciais. Surgem, assim, novas perspetivas sobre a modulação da longevidade por parte de vários nutrientes, ligando toxicidade à limitação de aminoácidos específicos.¹⁰

A equipa de investigação de Piper²¹ desenvolveu uma dieta completa quimicamente definida (dieta holística), que testou na *D. melanogaster* e verificou que a ausência total de aminoácidos essenciais diminui o tempo de vida e a fecundidade, efeitos que não ocorrem com a ausência total apenas de aminoácidos não essenciais; a ausência total de hidratos de carbono também reduz a longevidade, sem contudo afetar a fertilidade. Deste modo, variações desta dieta holística permitem maximizar a fertilidade e longevidade das moscas.

Os ratinhos submetidos constantemente a baixa ingestão de proteína, de 5% - 15% da ingestão calórica total, têm uma esperança média de vida cerca de 25% maior do que os sujeitos a alta ingestão proteica, de 50% do valor energético total.⁶ Num estudo da equipa de *D. Raubenheimer*,²⁴ os maiores valores de longevidade atingiram-se com percentagens de proteína a rondar os 7,7% para os machos e 9% para as fêmeas. Contudo, a maior

taxa de fertilidade verificou-se para os ratinhos com regimes de elevada ingestão proteica, a 50% da ingestão calórica total. Esta longevidade prolongada deve-se ao facto da restrição proteica reduzir a ativação do mTOR, com menores danos oxidativos ao DNA, menor formação de tumores e melhoria das funções renal, cardíaca e cerebral.¹⁵

Proporções dietéticas e/ou restrição calórica

Seguindo a linha de pensamento que defende a importância da proporção de macronutrientes, com realce para a proporção *low protein, high carb* (LPHC), Le Couteur afirma que esta é a proporção típica da dieta dos centenários de Okinawa.⁴ De facto, num estudo que realizou com 858 ratinhos, verificou a eficácia dos regimes LPHC no prolongamento da vida e na melhoria da saúde metabólica dos animais. Contudo, quando testou dietas com redução do aporte proteico e elevada ingestão de lípidos, ao invés de hidratos de carbono, obteve um aumento de patologias cardiovasculares e diabetes nos ratinhos, enfatizando a importância que têm as proporções dietéticas destes três macronutrientes.^{4,11} Merece especial referência por parte daquele autor uma abordagem designada *Geometric Framework* (GF), que consiste numa representação multidimensional da nutrição, a fim de melhor compreender os efeitos dos nutrientes na saúde metabólica, reprodução e longevidade, entre outros resultados.^{5,6,9,24}

Num estudo realizado com primatas (*Macaca mulatta*),²⁵ a média de sobrevivência global em cativeiro foi, para o grupo de controlo, de 25,91 anos, sendo que cerca de 20% atingiu os 30 anos; noutro grupo, sujeito a 30% de RC, verificou-se um aumento da sobrevivência para 28,32 anos, sendo que cerca de 40% dos animais sobreviveram pelo menos até aos 30 anos. Ainda de referir que no grupo de controlo 63% dos animais morreram de causas relacionadas com o envelhecimento, enquanto no grupo com RC, isso apenas ocorreu em 26% dos casos, tendo os restantes sido por situações agudas, não relacionadas com o envelhecimento (Fig. 2).

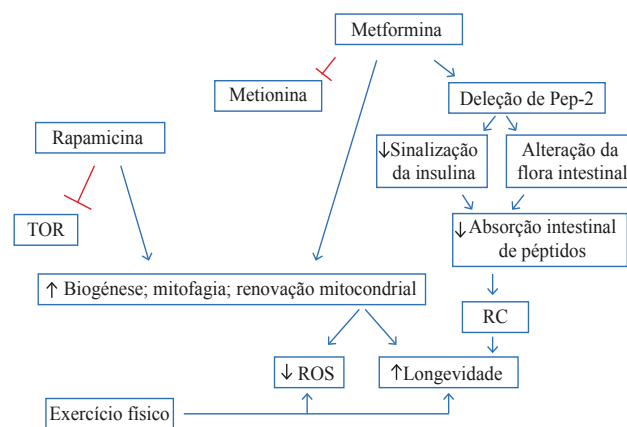


Figura 2. Efeitos metabólicos de dois miméticos da restrição calórica e do exercício físico.

Pep-2 (transportadores de péptidos em *c. elegans*, ortólogo do PEPT-1); RC (restrição calórica); ROS (espécies reativas de oxigénio); TOR (ortólogo do mTOR nas leveduras).

Miméticos da restrição calórica

O uso do antidiabético oral metformina altera o metabolismo de metionina e parece prolongar a vida nas leveduras, moscas da

fruta, ratinhos, e macacos *rhesus* (*M. mulatta*).¹⁹ Uma das hipóteses colocadas defende que esta diminuirá a quantidade de metionina disponível, o que está de acordo com o facto de atuar como mimético da restrição calórica (Fig. 3). Outra hipótese sugere que o fármaco atuará a nível do intestino, alterando a flora intestinal.¹⁹ A redução da absorção de peptídeos pela deleção de Pep-2 (um transportador de péptidos das células intestinais de *C. elegans*, ortólogo do transportador PEPT1, presente em mamíferos) aumenta a vida útil, através da redução da sinalização da insulina, e da alteração da flora intestinal. Consequentemente, ocorre uma diminuição da absorção intestinal de di e tripéptidos, havendo restrição calórica e expandindo o tempo de vida. Contudo, esta deleção tem outros efeitos, tais como um desenvolvimento mais lento, redução do tamanho e da fertilidade.²⁶

Um outro mimético da RC é a rapamicina, que foi originalmente desenvolvido como antifúngico e atua através da inibição do TOR (Fig. 3). Contudo, hoje é mais utilizado como agente imunossupressor, para evitar a rejeição de transplantes de órgãos. Devido às reações adversas inerentes à imunossupressão, retira-se a aplicabilidade da rapamicina como mimético da RC.²⁷

Apesar de não se incluir no grupo dos miméticos da RC, o exercício físico moderado tem também consequências positivas, semelhantes às da RC e seus miméticos^{4,27} (Fig. 3).

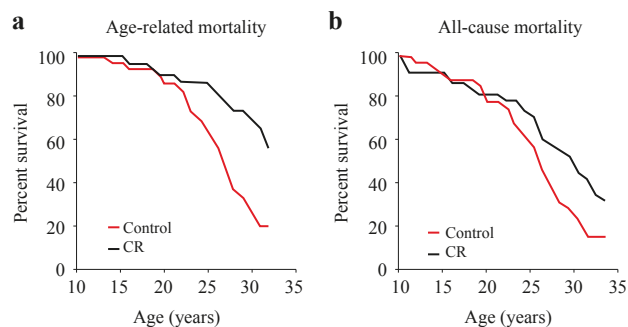


Figura 3. Reproduzido com permissão de Colman *et al.*²⁵ Curvas de mortalidade numa experiência com macacos *rhesus*.

a) Mortes relacionadas com o envelhecimento. b) Mortes por qualquer causa. CR (restrição calórica)

O “caso de Okinawa” e a tese da proporção dietética ideal

Os habitantes da ilha de Okinawa, no Japão, são a comunidade humana que apresenta maior longevidade, sendo o exemplo paradigmático das blue zones, regiões do mundo com elevada quantidade de centenários e longa esperança de vida.²⁸ Esta comunidade ostenta até cinco vezes mais centenários do que as demais nações desenvolvidas. Haverá, certamente, muitos fatores que contribuem para tal, incluindo a restrição calórica, qualidade e tipo de alimentos, genética, hábitos de atividade física, quem sabe, a própria valorização da família e das relações comunitárias. No entanto, verifica-se que a energia resultante das dietas desta população de Okinawa provém de uma proporção de 9% de proteína para 85% de hidratos de carbono (com baixo índice glicémico), proporção semelhante a valores testados nos estudos sobre o envelhecimento em animais.^{4,7,14} Além disso, eles tradicionalmente mantêm um regime de restrição calórica, praticando o chamado *hara hachi bu*, nome dado ao hábito de comer apenas até se ficar 80% saciado.²⁸ É de notar que as dietas pobres em proteína poderão aumentar a ingestão de alimentos, provavelmente através

do efeito de saciedade conferido por estas.²⁹

No contexto do *Geometric Framework* há a registar um conjunto de experiências que vai no sentido do estabelecimento de rácios de macronutrientes e de calorías (Fig. 4).

Numa destas experiências,³⁰ 900 ratinhos são submetidos, ao longo da sua vida, a 1 de 30 tipos de dietas *ad libitum*, com variação das proporções de proteínas, hidratos de carbono, gordura e conteúdo energético. Associou-se então menor ingestão proteica a maior longevidade (Fig. 4), mas a menor fertilidade. Além disso, os animais sujeitos a dietas com cerca de 5% de proteínas tiveram perda de massa muscular, impedindo o crescimento normal e tiveram de ser descontinuadas, o que sugere que este valor está abaixo do limite dietético viável para estes animais.

A aplicação do método à *D. melanogaster* associou dietas LPHC a maior longevidade, relativamente à mera variação da ingestão total de calorías¹¹ (Fig. 4).

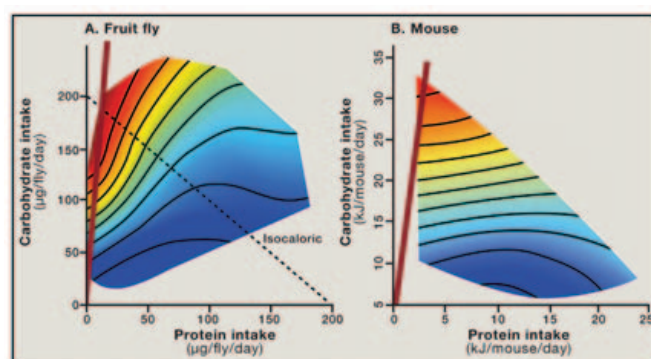


Figura 4. Reproduzido, com permissão, de Simpson *et al.*³⁰ Análise segundo a abordagem do Geometric Framework que relaciona a relação proteína/hidratos de carbono com longevidade de *D. melanogaster* e ratinhos.

A linha a vermelho representa a proporção que a maximiza.

A proporção ideal de proteínas/hidratos de carbono para o aumento da vida em muitas espécies parece então rondar 1:10 ou menos, sendo também o que se verifica na dieta tradicional de Okinawa, em que o teor proteico é de 9%.⁴

Os valores habituais de proteína presentes nas dietas das populações humanas não excedem os 25% e, em geral, encontram-se perto dos 15%.⁴ No entanto, há que não esquecer que o organismo humano apresenta diferenças substanciais relativamente aos restantes seres vivos. Exemplo disso é o facto de se realizarem experiências com ratinhos com consumos proteicos de 50%, o que seria impraticável em humanos, visto que o limite de teor proteico máximo para humanos é de 35%, a partir do qual surge toxicidade que pode mesmo ser letal.²⁴

Um aspeto curioso sobre o caso de Okinawa prende-se com a diferença entre as gerações nascidas antes e após a segunda guerra mundial. A elevada esperança de vida mencionada apenas se aplica às pessoas nascidas antes deste marco histórico. Daí em diante, ocidentalizou-se o modo de vida, com aparecimento de cadeias de *fast food*, aumento da ingestão calórica e redução da atividade física, o que aumentou as doenças cardiovasculares e diminuiu a esperança de vida.⁷

A equipa de Pedersen *et al.*²⁹ encontrou uma relação entre dietas *high protein, low carb* (HPLC) e o aumento da incidência de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e mortalidade. Nos casos em que a proteína tinha origem animal, as dietas mostraram piores efeitos do que proteínas de origem vegetal, que apresentavam efeitos menos prejudiciais ou mesmo nulos.

Numa investigação no âmbito do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), as dietas com maior percentagem proteica (> 20%) foram associadas ao aumento de cancro e da mortalidade em indivíduos com menos de 65 anos, mas a riscos reduzidos nos idosos. Nestes, verificou-se que o ideal para reduzir a mortalidade será manter um consumo proteico no mínimo de 10% do consumo calórico, de forma a minimizar a perda ponderal e a perda excessiva de IGF-1, próprias da idade avançada e que poderão ter consequências nefastas e contribuir para uma maior fragilidade e mortalidade dos idosos. Não será então a redução do consumo de proteínas pelos idosos, mas antes a redução ao longo de toda a vida, que será capaz de reduzir a mortalidade.⁴

Estudos realizados em humanos

O *Comprehensive Assessment of the Long-term Effect of Reducing Intake of Energy* (CALERIE) foi o primeiro ensaio clínico randomizado, que visou determinar os efeitos biológicos da RC nos biomarcadores do envelhecimento em seres humanos, sujeitos a 25% de restrição calórica durante dois anos. Um grupo de 225 pessoas não obesas, com idades entre 21 e 50 anos, foram aleatoriamente distribuídas, numa proporção de 2 para 1, num grupo com RC e noutro com dieta *ad libitum*, respetivamente. Apenas 82% das pessoas sujeitas a RC concluíram os dois anos de estudo, conseguindo manter 19,5% de RC nos primeiros 6 meses e 11,7% ao fim dos dois anos. Ainda assim, obtiveram resultados francamente positivos: houve uma queda abrupta de cerca de 7 kg, em média, nos primeiros 6 meses, que depois praticamente estabilizou, tendo a média da perda ponderal ao fim de 2 anos rondado os 8 kg. No grupo de controlo houve uma variação inferior a 1 kg. No grupo da RC, houve redução do metabolismo basal e do gasto energético diário, diminuição da concentração plasmática de fator de necrose tumoral α (TNF α), mediador inflamatório conhecido e ainda uma diminuição acentuada dos triglicerídeos, colesterol total e LDL e aumento de HDL, resultando num perfil cardiovascular mais saudável. Demonstrou-se assim algumas das vantagens obtidas pela RC em humanos, além de se demonstrar também que, apesar das dificuldades, é possível fazer-se estudos de RC em humanos, sem efeitos adversos na qualidade de vida.³¹

Conclusão

A partir desta revisão da literatura depreende-se que é no contexto da investigação dos equilíbrios de nutrientes que a restrição calórica tem a sua principal ação, e não apenas como estratégia isolada.

Nos trabalhos analisados, observou-se de que forma o entrecruzamento dos mecanismos e vias de sinalização de nutrientes e de energia está implicado na proporção dietética testada em diversos seres vivos. Partindo dessa análise dos efeitos metabólicos causados por diferentes proporções dietéticas dos vários macronutrientes, foi possível tirar algumas ilações sobre a longevidade atribuída à “dieta tradicional de Okinawa”. As vias de sinalização da glicose e dos aminoácidos estão implicadas na regulação da longevidade verificada nos regimes LPHC. Esta dieta é baseada nas fontes mais saudáveis de aminoácidos essenciais, que, ao contrário dos aminoácidos não essenciais, desencadeiam estímulos pró-longevidade, e de hidratos de carbono, preferencialmente de absorção lenta e com baixo índice glicémico, numa proporção dietética semelhante à verificada na dieta tradicional de Okinawa. Igualmente importante para a saúde metabólica revelaram ser a

quantidade e tipo de lípidos ingeridos, com destaque para a melhoria de saúde metabólica proporcionada pelos PUFAs ω -6.

A possibilidade das experiências mais recentes poderem recorrer a um padrão como o *Geometric Framework* vem permitir uma comparação das mesmas e a oportunidade de empreender investigações cada vez mais pormenorizadas sobre o papel e as interações dos nutrientes no crescimento e envelhecimento.

Apesar da tendência geral ser no sentido da tese do equilíbrio de nutrientes, e de já existirem múltiplas conclusões dentro deste âmbito, persistem ainda inúmeras dúvidas, que exigem que novos estudos mais detalhados continuem a surgir, para tentar dar resposta às múltiplas e pertinentes questões ainda existentes sobre o tema.

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.

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.

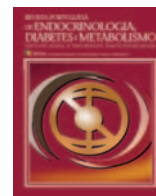
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

References / Referências

1. Piper MDW, Partridge L, Raubenheimer D, Simpson SJ. Dietary restriction and ageing : a unifying perspective. *Cell Metab.* 2011;14:154–60. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.013.
2. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S. We are ageing. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–12. doi: 10.1155/2014/808307.
3. Wang Y. Molecular links between caloric restriction and Sir2/SIRT1 activation. *Diabetes Metab J.* 2014;38:321–9. doi: 10.4093/dmj.2014.38.5.321.4. Le Couteur DG, Solon-Biet S, Wahl D, Cogger VC, Willcox BJ, Willcox DC, et al. New Horizons: Dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age Ageing.* 2016;45: 43–7. doi: 10.1093/ageing/afw069.
5. Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient sensing mechanisms and pathways. *Nature.* 2015;4:302–10. doi: 10.1038/nature14190.
6. Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JWO, Ruohonen K, Wu LE, Cogger VC, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab.* 2014;19:418–30. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.009.
7. Gavrilova NS, Gavrilov LA. Comments on dietary restriction, okinawa diet and longevity. *Gerontology.* 2012;58:221–3. doi: 10.1159/000329894.
8. McCay C, Crowell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of life and upon ultimate size. *J Nutr.* 1935; 10: 63–79.
9. Solon-Biet SM, Mitchell SJ, de Cabo R, Raubenheimer D, Le Couteur DG, Simpson SJ. Macronutrients and caloric intake in health and longevity. *J Endocrinol.* 2015;226:R17–28.
10. Santos J, Leao C, Sousa MJ. Ammonium-dependent shortening of CLS in yeast cells starved for essential amino acids is determined by the specific amino acid deprived, through different signaling pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:161986. doi: 10.1155/2013/161986.
11. Lee D, Hwang W, Artan M, Jeong DE, Lee SJ. Effects of nutritional components on aging. *Aging Cell.* 2015;14:8–16. doi: 10.1111/acel.12277.
12. Hu J, Wei M, Mirzaei H, Madia F, Mirisola M, Amparo C, et al. Tor-Sch9 deficiency activates catabolism of the ketone body-like acetic acid to promote trehalose accumulation and longevity. *Aging Cell.* 2014;13:457–67. doi: 10.1111/acel.12202.

13. Lin S-J, Kaerberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez P-A, Cullota VC, et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature*. 2002;418:336–40.
14. Mirzaei H, Suarez JA, Longo VD. Protein and amino acid restriction, aging and disease: from yeast to humans. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:558–66. doi: 10.1016/j.tem.2014.07.002.
15. Dong W, Wang R, Ma LN, Xu BL, Zhang JS, Zhao ZW, et al. Autophagy involving age-related cognitive behavior and hippocampus injury is modulated by different caloric intake in mice. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:11843–53.
16. Diot A, Morten K, Poulton J. Mitophagy plays a central role in mitochondrial ageing. *Mamm Genome*. 2016;27:381–95. doi: 10.1007/s00335-016-9651-x.
17. Kenyon C. A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1204:156–62. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05640.x.
18. Sui B, Hu C, Jin Y. Mitochondrial metabolic failure in telomere attrition-provoked aging of bone marrow mesenchymal stem cells. *Biogerontology*. 2016;17:267–79. doi: 10.1007/s10522-015-9609-5.
19. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*. 2013;153:228–39. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.035.
20. Feng Y, Williams BG, Koumanov F, Wolstenholme AJ, Holman GD. FGT-1 is the major glucose transporter in *C. elegans* and is central to aging pathways. *Biochem J*. 2013;456:219–29. doi: 10.1042/BJ20131101.
21. Piper MDW, Blanc E, Leitão-Gonçalves R, Yang M, He X, Linford NJ, et al. A holidic medium for *Drosophila melanogaster*. *Nat Methods*. 2014;11:100–5. doi: 10.1038/nmeth.2731.
22. Lee BC, Kaya A, Ma S, Kim G, Gerashchenko M V, Yim SH, et al. Methionine restriction extends lifespan of *Drosophila melanogaster* under conditions of low amino-acid status. *Nat Commun*. 2014;5:3592. doi: 10.1038/ncomms4592.
23. Gallinetti J, Harputlugil E, Mitchell JR. Amino acid sensing in dietary-restriction-mediated longevity: roles of signal-transducing kinases GCN2 and TOR. *Biochem J*. 2013;449:1–10. doi: 10.1042/BJ20121098.
24. Raubenheimer D, Simpson SJ, Le Couteur DG, Solon-Biet SM, Coogan SCP. Nutritional ecology and the evolution of aging. *Exp Gerontol*. 2016; :50–61. doi: 10.1016/j.exger.2016.04.007.
25. Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2014;5:3557. doi: 10.1038/ncomms4557.
26. Meissner B, Boll M, Daniel H, Baumeister R. Deletion of the intestinal peptide transporter affects insulin and TOR signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*. 2004;279:36739–45.
27. Roth GS, Ingram DK. Manipulation of health span and function by dietary caloric restriction mimetics. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1363:5–10. doi: 10.1111/nyas.12834.
28. Mishra BN. Secret of Eternal Youth; Teaching from the Centenarian Hot Spots (“Blue Zones”). *Indian J Community Med*. 2009;34:273–5.
29. Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res*. 2013;1:1–29. doi: 10.3402/fnr.v57i0.21245.
30. Simpson SJ, Le Couteur DG, Raubenheimer D. Putting the balance back in diet. *Cell*. 2015;161:18–23. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.033.
31. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, Das SK, Fontana L, Kraus WE, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:1097–104. doi: 10.1093/gerona/glv057.



Caso Clínico

Neurosarcoidosis: A Rare Cause of Hypothalamic-Pituitary Dysfunction



Ana Gonçalves Ferreira ^{a,*}, Filipa Bastos ^a, Tiago Nunes da Silva ^b, Maria Carlos Cordeiro ^a, Jorge Portugal ^a

^a Garcia de Orta Hospital

^b Lisbon Institute of Cancer

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-05-25

Accepted/Aceite: 2019-07-16

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Keywords:

Endocrine System Diseases;
Hypothalamo-Hypophyseal System;
Sarcoidosis

Palavras-chave:

Doenças do Sistema Endócrino;
Sarcoidose;
Sistema Hipotálamo-Hipofisário

A B S T R A C T

Although neurosarcoidosis affects 5% - 15% of patients with the disease, hypothalamic-pituitary involvement is unusual. A 44 year-old woman presented at the emergency department with a 3-months history of bilateral vision loss. She also complained of galactorrhoea, oligomenorrhoea, polydipsia, polyuria and nocturia. A year before, she started a workup for pulmonary interstitial disease, which was underway. Cranial magnetic resonance imaging showed a midline mass in the anterior and posterior aspects of the sella turcica and dorsum sella, with hypothalamic and optic chiasma swelling (suggestive of granulomatous disease). Baseline laboratory tests revealed anterior hypopituitarism and partial diabetes insipidus. Sarcoidosis diagnosis was confirmed with a pulmonary biopsy. The patient was started on hormonal replacement therapy and immunosuppression with prednisolone and, later on, azathioprine (corticoid-sparing agent). After 3 years of follow-up, she is clinically stable with radiological improvement of the mass but persistent endocrine deficits.

Neurosarcoidose: Uma Causa Rara de Disfunção Hipotálamo-Hipofisária

R E S U M O

Cerca de 5% a 15% dos doentes com sarcoidose têm envolvimento do sistema nervoso central (neurosarcoidose), sendo raro o envolvimento hipotálamo-hipofisário. Os autores apresentam um caso de uma mulher de 44 anos, que recorreu à urgência por diminuição bilateral da visão, com 3 meses de evolução. Ainda a destacar galactorreia, oligomenorreia, polidipsia, poliúria e noctúria. Dos antecedentes pessoais salienta-se doença do interstício pulmonar em estudo, desde há um ano. A ressonância magnética crânio-encefálica mostrou uma massa da linha média interessando o dorso selar, espaço retro-selar e parede selar anterior, edema do hipotálamo e do quiasma óptico (sugestivo de doença granulomatosa). Analiticamente com hipopituitarismo e diabetes insípida central parcial. O diagnóstico de sarcoidose foi confirmado por biópsia pulmonar. Iniciou terapêutica de substituição hormonal e imunossupressão (inicialmente com prednisolona, subsequentemente também azatioprina). A doente encontra-se estável ao fim de 3 anos de seguimento, com melhoria radiológica, mas persistência dos défices endócrinos.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: adgonfer@gmail.com (Ana Gonçalves Ferreira)

Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190019>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Sarcoidosis is a granulomatous disease.¹ About 5% to 15% of patients have central nervous system (CNS) clinical involvement (neurosarcoidosis - NS).¹⁻³ Hypothalamic-pituitary (HP) involvement is even less frequent. In a cross-sectional study by Leonhard *et al*,¹ including 52 patients with NS, neuroendocrine dysfunction was present in 6% (3 patients, 2 with pan-hypopituitarism and 1 with diabetes *insipidus*).

HP involvement can be suspected on the basis of clinical, biochemical and radiological findings. These patients might present with symptoms and/or biochemical evidence of anterior hypopituitarism, hyperprolactinemia and diabetes *insipidus*.⁴ Visual disturbance due to optic chiasm involvement/compression is also possible.⁴ Radiological lesions can be found in the sella, hypothalamus, infundibulum, stalk, adenohypophysis, cavernous sinus and optic chiasm.⁵ Stalk thickening or nodules, enlargement of the adenohypophysis and pseudotumours, are all features that can be found in the magnetic resonance imaging (MRI). They are particularly suggestive of this aetiology, especially if associated to other intracranial lesions possibly related to granulomatous disease (detailed description of these is outside the scope of this paper).⁵ Signal intensity on T2-weighted images may also be a clue for diagnosis, since granulomatous lesions often are hypo or iso-intense.⁵

The histological hallmark of NS is the presence of non-caseating granulomas.⁶

Several criteria have been proposed to establish NS diagnosis.⁶ The most recently published resulted from an expert consensus of physicians from different institutions and admits 3 categories of likelihood for the diagnosis⁶:

- Definite: clinical manifestations and MRI/cerebrospinal fluid (CSF)/electromyogram (EMG)/ nerve conduction study (NCS) findings are typical of granulomatous inflammation of the central nervous system (CNS); other causes have been excluded; there is histologic confirmation of granulomatous disease consistent with sarcoidosis within CNS. Type a: sarcoidosis is evident outside the CNS; Type b: isolated CNS sarcoidosis.
- Probable: clinical manifestations and MRI/CSF/EMG/NCS findings are typical of granulomatous inflammation of the CNS; other causes have been excluded; there is histologic confirmation of granulomatous disease consistent with sarcoidosis elsewhere (systemic).

- Possible: clinical manifestations and MRI/CSF/EMG/NCS findings are typical of granulomatous inflammation of the CNS; other causes have been excluded; no histologic confirmation of granulomatous disease.

These are mostly in accordance with the widely used Zaccijek criteria.⁷

Serum angiotensin-converting enzyme (ACE) has limited value in the diagnosis of NS.⁸ It might be useful not so much for diagnosis but for follow-up if initially raised.⁹

This disease may have 3 different patterns of clinical evolution: monophasic, relapsing/remitting and progressive.¹⁰

Treatment usually includes hormone replacement therapy and one or several immunosuppressive drugs.⁴ Corticosteroids are the first line treatment and high doses are warranted in acute flares. Many other drugs have been used in addition or in replacement of steroids either if not clinically effective or if they cause significant adverse events.⁴

Case Report

A 44-year-old black woman presented to the emergency room with bilateral vision loss, more pronounced in the left eye. This had started 3 months before and worsened progressively. The patient also referred polydipsia, polyuria, nocturia, oligomenorrhea and intermittent spontaneous galactorrhoea. Physical examination at admission was unremarkable apart from significantly reduced bilateral visual acuity with temporal pallor in the optic papilla and increased bilateral optic papilla excavation.

About 1 year before, she complained of cough, wheezing and fatigue, which led her to perform a chest computed tomography (CT) that raised suspicion for a pulmonary interstitial disease (diagnostic investigation still ongoing). Other relevant past medical history included sinusitis and cerebral malaria at 17 years, with no neurological sequelae. The patient was regularly treated with montelukast 10 mg/day, desloratadine 5 mg/day and inhaled budesonide 160 mcg + formoterol 4.5 mcg twice/day. There was no alcohol, drugs or tobacco abuse.

She was admitted to the hospital and started on dexamethasone for the visual complaints. A head CT was performed, showing a lesion on the tuberculum sellae. Sellar MRI confirmed the presence of a midline mass, in the anterior and posterior aspects of the sella turcica and dorsum sella, extending into the jugum sphenoidale, olfactory fossa (cribriform plate) and foramen cecum, compressing the optic nerves (Fig.1). The mass was hypointense

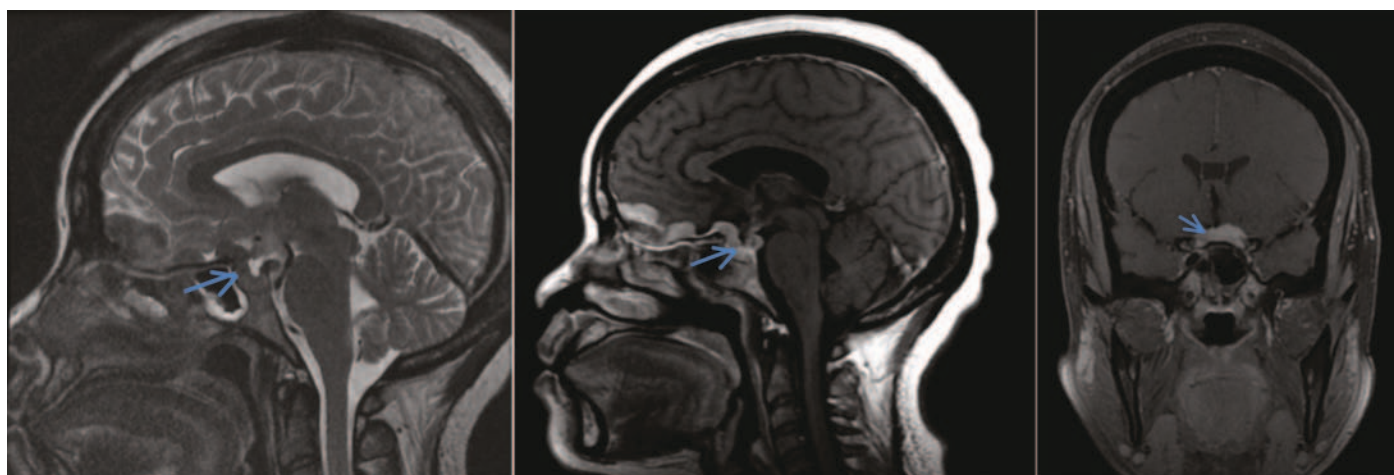


Figure 1. Cranial MRI showing a mass around the hypothalamic-pituitary area (arrow) in a sagittal T2-weighted sequence (left), a sagittal T1-FLAIR sequence after gadolinium administration (middle) and a coronal T1-weighted sequence (fat sat) after gadolinium administration (right).

in T2-weighted sequences (Fig. 1). It had significant enhancement after gadolinium injection. Concomitantly, there was hypothalamic and optic chiasm swelling (Fig. 1). Extensive sinusitis was also noted. Neuroradiologist admitted granulomatous disease as the most likely explanation for these findings.

Visual field test revealed peripheral arciform scotomas on the right eye (superior and inferiorly) and markedly reduced left side vision with only a small superior temporal area spared.

Baseline laboratory investigation showed anterior hypopituitarism (gonadotroph, thyrotroph and somatotroph lines), hyperprolactinemia and partial diabetes insipidus. ACE levels and erythrocyte sedimentation rate were raised (Table 1).

Table 1. Baseline laboratory tests.

| Laboratory test | Result | Reference range |
|-------------------|----------------------------|-----------------|
| Sodium | 145 mmol/L | 135-145 |
| Plasma osmolality | 303 mOsmol/L | 275-295 |
| Urine osmolality | 482 mOsmol/L | 300-900 |
| TSH | 1.56 mUI/L | 0.27-4.20 |
| Free T4 | 0.41 ng/dL | 0.93-1.70 |
| Free T3 | 1.05 pg/mL | 2.0-4.4 |
| Prolactin | 122 ng/mL | 1.6-27.0 |
| FSH | <0.1 UI/L | 3.5-12.5 |
| LH | <0.1 UI/L | 2.4-12.6 |
| Oestradiol | <10 pg/mL | 12.5-166 |
| IGF-1 | 72 ng/mL | 101-267 |
| Calcium | 9.8 mg/dL | 8.1-10.2 |
| ACE | 80 UI/L | 8-52 |
| ESR | 101 mm (1 st h) | <21 |

ACE – angiotensin-converting enzyme; ESR – erythrocyte sedimentation rate.

Adrenal axis was not tested because the patient was already on dexamethasone for a few days to treat the visual symptoms. Mantoux test was negative. Sarcoidosis diagnosis was confirmed with a pulmonary biopsy, which revealed non-caseating granulomas.

Upon discharge, the patient was started on levothyroxine (50 mcg/day) and cabergoline (SOS according to galactorrhoea symptoms). Dexamethasone was switched to prednisolone (1 mg/kg/day – 60 mg/day). Oestrogenic contraceptive pill and desmopressin 0.06 mg twice/day were added subsequently. In our country, the national health system did not pay for growth-hormone replacement therapy in adults at the time, which is the reason why this treatment was not started.

As clinical and biochemical improvement was observed, prednisolone was tapered to 20 mg/day in 4 months and reduced to 10 mg/day at 6 months. MRI performed at this time showed a smaller midline mass associated with a significant decrease in the swelling of the optic chiasm and hypothalamus. Azathioprine was then added to treatment (starting dose 75 mg/day, up-titrated to 150 mg/day).

After 3 years of follow-up, the patient is clinically stable from the neuroendocrine point of view, with appropriate replacement treatment. Visual symptoms have improved with immunosuppression (azathioprine 150 mg/day and prednisolone 10 mg/day) that is still ongoing. CNS mass is stable, optic chiasm and hypothalamic swelling resolved and there are no signs of direct hypothalamic-pituitary damage. Although radiological improvement has occurred, hypopituitarism and diabetes *insipidus* have persisted. Only prolactin levels have normalized, with no current need for cabergoline.

So far, no other organs have been found to be involved by the disease, besides the CNS and the lungs.

Discussion

NS with neuroendocrine involvement is rare, which is why evidence to guide clinical approach and management of these patients comes from case reports and small case series. Anthony *et al*⁸ performed the most extensive review of case series including 4 or more patients described in English literature since 1995 to 2015 with a total of 46 patients (including 4 of their own). These patients were mostly male (n= 30; 65.2%), with a mean age of 37 years (ranging from 18 to 69). Hypothalamic-pituitary dysfunction was the initial presentation in 54.3% (n=25). The most frequent pituitary deficit was hypogonadism (40/45 patients), followed by hypothyroidism (31/46), GH deficiency (20/40) and ACTH deficiency (22/45). Central diabetes *insipidus* was also common (19/46). Hyperprolactinemia was found in 23/45 patients.

Most of these patients had also systemic sarcoidosis (n=37; 80.4%), the majority in more than one organ/system (n=25; 54.3%). By far, the most frequently involved organ was the lung (n=35), followed by perinasal sinus (n=16). Accordingly, the diagnosis was confirmed mainly with biopsy from extra-neuronal organs (n=31; 67.4%), as in the patient described. Pituitary biopsy was performed in 4 patients and hypothalamic biopsy in one. Two other patients had a definite diagnosis with a brain biopsy and the remaining 8 had a possible diagnosis. This way, in most cases, the diagnosis was, in fact, probable and not definite. Performing CNS biopsies requires surgery, increasing morbidity and costs, so combining clinical, biochemical and radiological findings with pathology confirmation elsewhere might be more feasible for current patient management. A positive response to immunosuppression can also add information to the clinical picture, strengthening a probable or possible diagnosis.

Apart from endocrine imbalance, these patients very frequently have visual deficits, as our own. They might be related to optic neuropathy, optic atrophy, compression or direct involvement of the optic chiasm.⁸ Improvement, stabilization or worsening have all been described.⁸

Treatment includes hormonal replacement therapy and immunosuppression. In the above review,⁸ high dose of steroids was used in 93.5% of the patients (n=43) with subsequent down-titration. In 20% of the subjects (n=23), addition of other immunosuppressive drugs, including (in decreasing order) methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, infliximab and hydroxychloroquine, was necessary. However, only a small subset of patients had some endocrine improvement (10.9%; n=5). Importantly, radiological improvement of hypothalamic-pituitary lesions did not correlate with resolution of hormonal deficits.⁸

A few other case reports were described after this review was published.^{3,9,10} The main characteristics of these patients are summarized in Table 2.

The first 3 patients had diagnostic confirmation in places outside the CNS, the fourth patient had surgery because the mass was thought to be a pituitary adenoma, with histology confirming sarcoidosis. Unfortunately, little data on follow-up of these patients is available.

In conclusion, NS with hypothalamic-pituitary involvement is rare and requires close, prolonged follow-up of the patients because endocrine deficits may persist chronically, even when adequate immunosuppressive treatment of the disease is instituted, and apparent radiological improvement occurs.

Table 2. Case reports of neurosarcoidosis.

| Authors | Age Gender | Clinical presentation | Endocrine deficits | Imaging (HP) | Treatment (for sarcoidosis) | Outcome |
|-----------------------------------|--------------------------|--|--|---|--|--|
| Non <i>et al</i> ¹¹ | 45 y Female [#] | Anterior hypopituitarism, DI and neurological symptoms | DI Adrenal insufficiency (most likely from acute high dose steroid withdrawal) “Central hypothyroidism” interpreted as euthyroid sick syndrome | No hypothalamic or pituitary lesions | Hydrocortisone, then switched back to prednisone | Discontinued desmopressin in a few weeks (hyponatremia) Lost to follow-up afterwards |
| Sanghi <i>et al</i> ¹⁰ | 40 y Female [*] | Neurological symptoms | DI Central hypothyroidism | No lesion described in hypothalamus/pituitary | Methylprednisolone | Neurological improvement. No other data |
| Alsahwi <i>et al</i> ⁹ | 36 y Female | Anterior hypopituitarism and neurological symptoms | Pan-hypopituitarism (all axis) hyperprolactinemia (DI not mentioned) | Sellar mass with supra-sellar extension; optic chiasm deviation | Prednisone | Radiological improvement of the mass (6 months) Persistent adrenal insufficiency, hypothyroidism and hypogonadism |
| Prayson <i>et al</i> ³ | 38 y Female | Hyperprolactinemia and neurological symptoms | Hyperprolactinemia (Normal remaining pituitary function tests) | Sellar mass with optic chiasm compression | Prednisone Methotrexate | No data |

HP – hypothalamic-pituitary; DI – diabetes insipidus.

[#] Sarcoidosis diagnosis was previous, already with CNS involvement (but no neuroendocrine dysfunction), treated with prednisone and azathioprine (not compliant for a month before acute symptoms began).

^{*} Sarcoidosis diagnosis 6 years before, already with CNS involvement, treated with prednisolone, methotrexate and infliximab (low compliance).

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

- Leonhard SE, Fritz D, Eftimov F, van der Kooij AJ, van de Beek D and Brouwer MC. Neurosarcoidosis in a Tertiary Referral Center - A Cross-Sectional Cohort Study. *Medicine*. 2016; 95: e3277. doi: 10.1097/MD.0000000000003277.
- Langrand C, Bihan H, Raverot G, Varron L, Androdias G, Borson-Chazot F, et al. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients. *QJM*. 2012; 105: 981-95.
- Prayson RA. Biopsy proven pituitary sarcoidosis presenting as a possible adenoma. *J Clin Neurosci*. 2016;34:217-8. doi: 10.1016/j.jocn.2016.05.033.
- Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol*. 2017; 264: 1023-8.
- Boneville F. Pituitary in systemic diseases – Sarcoidosis. In: Boneville JF, Boneville F, Cattin F, Nagi S, editors. *MRI of the pituitary gland*. Berlin: Springer; 2016. p.293-6.
- Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, Clifford DB, Tavee J, Pawate S, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 1546-53.
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis - diagnosis and management. *QJM*. 1999; 92: 103–17.
- Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary*. 2016; 19: 19-29. doi: 10.1007/s11102-015-0678-x.
- Alsahwi N, Blavo D, Karanchi H. Systemic sarcoidosis with hypercalcaemia, hypothalamic-pituitary dysfunction and thyroid involvement. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216696.
- Sanghi V, Kapoor A. Unusual presentation of central diabetes insipidus in a patient with neurosarcoidosis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016; 4: 2324709616667511. doi: 10.1177/2324709616667511.
- Non L, Brito D and Anastasopoulou C. Neurosarcoidosis-associated central diabetes insipidus masked by adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. doi: 10.1136/bcr-2014-206390.



Caso Clínico

Cardiomiopatia Tireotóxica em Idade Pediátrica



Arruda Augusta Aragão ^{a,*}, Marina Rita Soares ^a, João Anselmo ^b, Fernanda Gomes ^a, Rui César ^b

^aServiço de Pediatria, Hospital Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores, Portugal.

^bServiço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-01-29

Accepted/Aceite: 2019-07-22

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;
Cardiomiopatias;
Hipertireoidismo;
Tireotoxicose

Keywords:

Adolescent;
Cardiomyopathies;
Hyperthyroidism;
Thyrotoxicosis

R E S U M O

O hipertireoidismo em idade pediátrica é raro e, na maioria dos casos, secundário à doença de Graves. A cardiomiopatia é uma complicação grave da tireotoxicose estando associada a um aumento da morbilidade e da mortalidade. A insuficiência cardíaca é uma das formas de apresentação da cardiomiopatia tireotóxica que, em metade dos casos, está associada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada. Nestes casos, o quadro congestivo é multifatorial, mais frequentemente secundário à associação da circulação hiperkinética característica do hipertireoidismo precoce e uma cardiomiopatia induzida pela taquicardia.

Apresentamos um caso clínico de “insuficiência cardíaca” de alto débito numa doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares e com doença de Graves oculta. Este caso evidencia a necessidade de considerar o hipertireoidismo no diagnóstico diferencial de uma cardiomiopatia de etiologia desconhecida, particularmente no doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos.

Pediatric Thyrotoxic Cardiomyopathy

A B S T R A C T

Pediatric hyperthyroidism is rare and, in most cases, secondary to Graves' disease. Cardiomyopathy is a serious complication of thyrotoxicosis, associated with increased morbidity and mortality. Heart failure is one of the possible features of thyrotoxic cardiomyopathy which, in half of the cases, is associated with preserved cardiac function. In these cases, the congestive symptoms are multifactorial, more often secondary to the association of the hyperkinetic circulation characteristic of early hyperthyroidism with a tachycardia-induced cardiomyopathy. We present a clinical case of high-output heart failure in a young patient with no cardiovascular risk factors and with an occult Graves' disease. This case demonstrates the importance of acknowledging hyperthyroidism as a differential diagnosis of a cardiomyopathy of unknown etiology, particularly in the young patient, without cardiovascular risk factors.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: augusta_arruda@outlook.pt (Augusta Aragão Arruda)

Rua do Cadarço 11-A Arrifes, 9500-377, Ponta Delgada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc180052>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O hipertiroidismo em idade pediátrica é raro e representa apenas 1% a 5% de todos os casos de hipertiroidismo ao longo da vida.¹ A causa mais frequente de hipertiroidismo na infância e adolescência é a doença de Graves.¹⁻³ Na adolescência a incidência anual da doença de Graves é de 3 casos por 100 000 adolescentes¹ afetando cinco vezes mais o sexo feminino.³

As hormonas tiroideias influenciam o sistema cardiovascular através de mecanismos genéticos e celulares que resultam em alterações funcionais e estruturais do mesmo. Especificamente na função cardíaca, a ação das hormonas tiroideias afeta quer a função sistólica quer a função diastólica e culmina no aumento do débito cardíaco, mediado pelo aumento do volume de ejeção e da frequência cardíaca. As alterações no volume de ejeção ocorrem pela associação do aumento volume circulante (pré-carga), redução da resistência vascular periférica (pós-carga) e aumento da contractilidade miocárdica, esta última favorecida quer pela otimização do relaxamento diastólico quer pela maior expressão de recetores beta-adrenérgicos. O aumento da frequência cardíaca, por sua vez, resulta de uma despolarização diastólica mais rápida devido à modulação, pelas hormonas tiroideias, dos recetores beta-adrenérgicos e dos canais de sódio, potássio e cálcio.⁴

Designa-se por tireotoxicose o quadro clínico resultante do excesso de hormonas tiroideias secundário a uma produção endógena aumentada, ou por hormonas tiroideias com origem exógena tomadas de forma intencional ou não.⁵ A cardiomiopatia tireotóxica designa a lesão causada pelo efeito tóxico das hormonas tiroideias sobre o miocárdio (*Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation Cardiology - WHO/ISFC*).⁶ Embora esta seja uma complicação rara da tireotoxicose, estudos indicam que aumenta a morbidade e a mortalidade associada ao hipertiroidismo.⁷ As principais manifestações da cardiomiopatia tireotóxica são os distúrbios de condução cardíaca, a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca e a hipertensão pulmonar.⁷

A incidência de insuficiência cardíaca em doentes com hipertiroidismo é de 6%,⁸ podendo ocorrer na ausência de doença cardíaca subjacente, incluindo em crianças, conforme descrito por Cavallo *et al.*⁹ Além disso, e tal como se tem verificado em outras causas de insuficiência cardíaca, em apenas 50% dos casos é que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo encontra-se diminuída.^{8,10} De facto, no contexto de hipertiroidismo grave, pode ocorrer circulação congestiva, apesar do débito cardíaco normal ou até mesmo aumentado, situação inapropriadamente designada como “insuficiência cardíaca” de alto débito.⁸ De um modo geral, a insuficiência cardíaca é reversível e responde ao tratamento do hipertiroidismo.

O presente caso clínico documenta uma situação de “insuficiência cardíaca” de alto débito provocada por doença de Graves numa doente adolescente observada no Serviço de Urgência por dor torácica.

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, de 14 anos de idade, natural e residente na ilha de São Miguel, filha de pais consanguíneos (primos primeiro grau) com antecedentes familiares maternos de patologia tiroideia não especificada e com antecedente pessoal de *situs inversus totalis*. Observada no Serviço de Urgência por quadro clínico de dor torácica retro-esternal com irradiação dorsal, tipo opressão, intensificada pela inspiração profunda e com cerca dois dias de evolução. Nos dias anteriores, tinha-lhe sido diagnosticada

uma amigdalite aguda de provável etiologia bacteriana pelo que foi medicada com amoxicilina-ácido clavulânico. Posteriormente a doente referiu, no mês anterior, perda ponderal involuntária de cerca de 9%, palpitações ocasionais e cansaço fácil. Negou polifagia, sudação ou intolerância ao calor, tremor das extremidades, alterações na frequência do trânsito intestinal, ansiedade ou insónia.

Ao exame objetivo apresentava-se apirética (temperatura transtimpânica (TT) de 37,4°C), taquicárdica (118 batimentos por minuto (bpm)) e normotensa (tensão arterial (TA) de 100/65 mmHg); consciente, orientada e colaborante; corada, hidratada, bem perfundida e eupneica. Sem exoftalmia; orofaringe com amígdalas hiperemiadas, sem exsudado; auscultação cardíaca com taquicardia regular, sem sopros; auscultação pulmonar sem ruídos adventícios; sem ingurgitamento vascular cervical. Sem edema periférico, tremor ou sudação.

Radiografia pósterio-anterior do tórax confirmou dextrocardia com índice cardíaco normal e ausência de alterações pleuroparenquimatosas (Fig. 1).

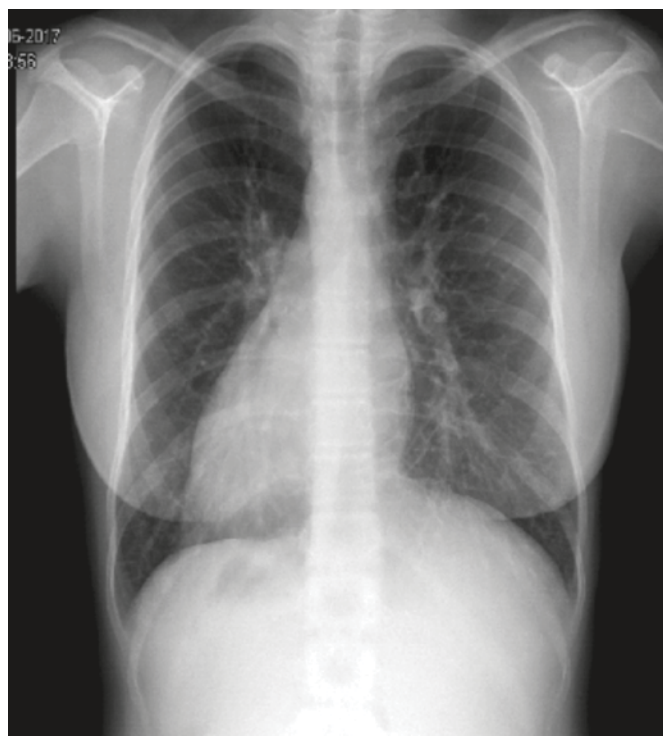


Figura 1. Radiografia tórax postero-anterior à admissão no SU. Dextrocardia. Reforço hiliar bilateral.

Quatro horas após a admissão no Serviço de Urgência, em contexto de pico febril (TT 38,4°C) e agravamento da taquicardia (150 bpm), iniciou quadro súbito de dificuldade respiratória (frequência respiratória de 44 ciclos por minuto) com dessaturação periférica do oxigénio para 80%, necessidade de oxigénio suplementar a 6 L por minuto e ferveores crepitantes nos dois terços inferiores de ambos os hemitóraces à auscultação pulmonar. Repetiu radiografia torácica que evidenciou congestão pulmonar, bilateralmente (Fig. 2).

Analicamente com parâmetros inflamatórios elevados - leucocitose 16,270/μL (4,000-11,500/μL), neutrófilia absoluta de 14,700/μL (2,000-7,500/μL) e proteína C reactiva de 3,54 mg/dL (0,0-0,3 mg/dL). Elevação dos marcadores cardíacos - creatinaquinase (CK) total de 1091 U/L (26-192 U/L) com 181 U/L da fração mb (7-21 U/L), troponina I de 21,794 μg/dL (0,000-0,056



Figura 2. Radiografia tórax postero-anterior aquando do agravamento clínico. Dextrocardia. Congestão venosa pulmonar.

$\mu\text{g/dL}$) - e posteriormente- porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-pro BNP) de 3569 pg/mL (limiar 450 pg/mL). Eletrocardiograma de doze derivações com taquicardia sinusal de 122 bpm, elevação côncava do segmento ST inferior a 2 mm nas derivações V4R a V6R (Fig. 3). Ecocardiograma transtorácico

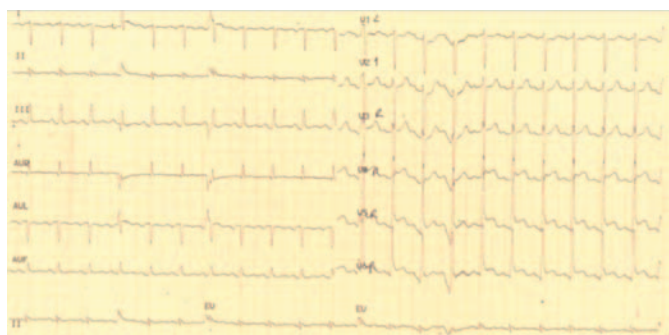


Figura 3. Eletrocardiograma de doze derivações – Taquicardia sinusal de 129 bpm. Elevação côncava inferior a 2mm do segmento ST em V4R-V6R.

revelou *situs inverso*, ventrículo esquerdo não dilatado e com fração de ejeção superior a 55%, válvula aórtica sem gradiente de pressão significativo e ausência de derrame pericárdio.

Por quadro de “insuficiência cardíaca” de alto débito de etiologia desconhecida decidiu-se pelo internamento na Unidade de Terapia Intensiva Coronária (UTIC) e foi medicada com analgésico e diurético - furosemida 40 mg/dia. Em internamento, foi realizado o diagnóstico de hipertireoidismo primário por doença de Graves - T3 livre de 14,96 pg/mL (2,50-3,95 pg/mL), T4 livre 4,19 ng/dL (0,89-1,37 ng/dL) e TSH 0,004 uUI/mL (0,47-3,41 uUI/mL), anticorpos anti- receptores TSH (Trab) 8,85 U/L, (0,00-1,75 U/L) anticorpos anti-peroxidase tiroideia de 242,10 UI/mL

(0,0-60,0 UI/mL) e anti-tireoglobulina superior a 500 UI/mL (0,0-60,0 UI/mL). Ecografia tiroideia com tireoide de dimensões normais, hipocogenicidade difusa e aumento da vascularização. Nessa altura, iniciou metibazol 30 mg/dia e, por taquicardia persistente, foi medicada com carvedilol 6,25 mg/dia. Restante estudo etiológico, nomeadamente, pesquisa de serologias virais (vírus Ebstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19 e adenovírus), pesquisa de serologias de *Toxoplasma gondii* e pesquisa de fator reumatóide, anticorpos anti-ENA, anticorpos anti-DNA, anticorpos anti-mieloperoxidase, anticorpos anti-proteinase, anticorpos anti-beta 2 glicoproteína I (IgG e IgM), anticorpos anti-cardiolipina (IgG e IgM) e anticorpos anti-nucleares negativa.

A doente evoluiu com apirexia ao segundo dia de internamento e manteve necessidade suplementar de oxigénio até ao quarto dia de internamento. Verificou-se melhoria progressiva da auscultação pulmonar com ausência de crepitações ao sexto dia de internamento. Analiticamente observou-se evolução favorável dos marcadores inflamatórios com normalização da contagem leucocitária ao terceiro dia de internamento e da proteína C reativa ao sexto dia de internamento, tendo completado a totalidade de sete dias de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico. Verificou-se também um perfil decrescente quer da enzimologia cardíaca quer dos níveis de T4 livre até ao valor mínimo, aquando da alta, de 1,379 $\mu\text{g/dL}$ de troponina I (0,000-0,056 $\mu\text{g/dL}$) e de 2,24 ng/dL de T4 livre. A doente teve alta hospitalar, ao nono dia de internamento, medicada com metibazol 30 mg/dia e carvedilol 6,25 mg/dia, clinicamente bem.

Três semanas após início da terapêutica anti-tiroideia a adolescente foi reavaliada em consulta de endocrinologia pediátrica encontrando-se clinicamente assintomática e laboratorialmente com doseamento de T3 livre de 3,66 pg/mL (2,50-3,95 pg/mL), T4 livre de 0,96 ng/dL (0,89-1,37 mg/dL) e de TSH de 0,006 uUI/mL (0,47-3,41 uUI/mL). Na mesma altura, foi reavaliada em consulta de apoio à cardiologia pediátrica estando igualmente assintomática do ponto de vista cardiovascular com doseamento de CK total de 39 U/L (26-192 U/L) e de troponina I inferior a 0,017 $\mu\text{g/L}$ (0,000-0,056 $\mu\text{g/dL}$) com ecocardiograma transtorácico normal, exceto a dextrocardia já conhecida.

Discussão

O hipertireoidismo no idoso, bem como na criança e adolescente nem sempre se manifesta como um quadro multissistémico de tireotoxicose com sintomas floridos e exuberantes. São frequentes as formas monossintomáticos de hipertireoidismo envolvendo um único órgão ou tecido e por isso com uma sintomatologia pobre. Isto é particularmente verdade no sistema cardiovascular como demonstrado pelo caso clínico.

A fase precoce do hipertireoidismo é caracterizada por uma circulação hiperdinâmica, na qual, ocorre um aumento significativo da frequência cardíaca e da contractilidade cardíaca associada à diminuição da resistência vascular com aumento consequente da pressão de pulso. Esta diminuição da resistência vascular é responsável pela diminuição da perfusão renal que estimula a libertação da renina com o subsequente aumento do volume circulante de sangue até 25%. O somatório destes quatro fenómenos leva ao aumento do débito cardíaco em até cerca de 300% relativamente ao estado eutiroideu.¹⁰⁻¹² Nesta fase, o sintoma mais frequente é a intolerância ao exercício uma vez que este não é acompanhado do aumento adequado do débito cardíaco.¹³ Na verdade, já na década de 80, Forfar *et al*¹⁴ e Cavallo *et al*¹⁵ documentaram que, quer nos adultos, quer nas crianças com hipertireoidismo havia

uma resposta anormal ao exercício físico e foi nestas circunstâncias que propuseram a designação de miocardiopatia funcional. No entanto, no caso de imposição de fatores negativos às condições circulatórias o coração, já no limite das capacidades, não consegue responder às necessidades acrescidas o que pode levar a uma circulação congestiva, apesar do débito cardíaco aumentado – “insuficiência cardíaca” de alto débito.^{11,13} No doente jovem com hipertiroidismo e sem cardiopatia subjacente esta forma de insuficiência cardíaca é a mais frequente e o coração é intrinsecamente normal.⁷ A fisiopatologia parece ser multifatorial e resulta da combinação da circulação hiperdinâmica, da taquiarritmia e da carga hipervolêmica.^{8,11,13} Além disso, nos casos secundários à doença de Graves, alguns autores referem um papel importante da imunidade com um possível componente de miocardite.¹⁶⁻¹⁸ Nenhum ensaio clínico foi realizado em relação ao tratamento da “insuficiência cardíaca” de alto débito em contexto de hipertiroidismo. Vários relatos sugerem melhoria clínica com terapia sintomática dirigida à fisiopatologia nomeadamente com beta-bloqueantes e diuréticos.^{8,13}

Conclusão

Na nossa perspetiva, o caso clínico apresentado corresponde a uma “insuficiência cardíaca” de alto débito em contexto de tireotoxicose por doença de Graves com início recente e exacerbada pela presença de uma intercorrência infecciosa. Em conclusão, este caso evidencia mais uma vez a necessidade de considerar o hipertiroidismo no diagnóstico diferencial de uma cardiomiopatia de etiologia desconhecida, particularmente no doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos.

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. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5: 50–6. doi: 10.4274/jcrpe.854.
2. LaFranchi A. Clinical manifestations and diagnosis of hyperthyroidism in children and adolescents. UpToDate [consultado 2018 janeiro] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents>
3. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in Children. *Pediatr Rev.* 2015; 36): 239-48. doi: 10.1542/pir.36-6-239.
4. Jabbar A, Pingitore A, Pearce S, Zaman A, Lervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper D, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26: 1343- 421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
6. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93: 841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
7. Babenko AY, Bairamov AA, Grineva EN, Ulopova EO. Thyrotoxic Cardiomyopathy. In: Veselka J, editor. *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management.* London: InTech; 21012. p. 553-80.
8. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Heart failure and cardiomyopathy - Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007; 93:483–7. doi: 10.1136/hrt.2006.100628.
9. Cavallo A, Joseph C, Casta A. Cardiac complications in juvenile hyperthyroidism. *Am J Dis Child.* 1984; 138: 479-82.
10. Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism. UpToDate [consultado 2018 janeiro] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hyperthyroidism>
11. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014; 26: 296-309. doi: 10.1016/j.arteri.2014.07.003.
12. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007; 116: 1725 – 35.
13. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
14. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism, evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1165-70.
15. Cavallo A, Casta A, Fawcett D, Nusynowitz ML, Wolf WJ. Is there a thyrotoxic cardiomyopathy in children? *J Pediatr.* 1985; 107: 531-5.
16. Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takeuchi Y, Inoue D, et al. Cardiomyopathy associated with Graves’ disease. *Clin Endocrinol.* 1996;45:111–6.
17. Mavrogeni S, Spargias K, Markussis V, Kolovou G, Demerouti E, Papadopoulou E, et al. Hyperthyroidism induced autoimmune myocarditis: evaluation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol.* 2012; 158: 166–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.089.
18. Fatourechi V, Edwards WD. Graves’ disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients. *Thyroid.* 2000; 10:601-5. doi: 10.1089/thy.2000.10.601.



Caso Clínico

Puberdade Precoce Periférica: Tumor de Células de Leydig



Ana Paula Rocha ^{a,*}, Muriel Ferreira ^a, Rita Cardoso ^a, Isabel Dinis ^a, Alice Mirante ^a

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

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-11-20

Accepted/Aceite: 2019-10-15

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;

Neoplasias Testiculares;

Puberdade Precoce;

Tumor de Células de Leydig

Keywords:

Child;

Leydig Cell Tumor;

Puberty, Precocious;

Testicular Neoplasms

R E S U M O

Apresenta-se o caso clínico de um rapaz de 8 anos referenciado à consulta de Endocrinologia Pediátrica por sinais de virilização e aceleração da velocidade de crescimento. O exame objetivo revelou assimetria testicular (testículo esquerdo 8 mL e direito 5 mL), sem massas palpáveis. Analiticamente tinha elevação da testosterona, com valores pré-púberes de *luteinizing hormone* (LH) e *follicle stimulating hormone* (FSH) basais, esteroides adrenais normais e idade óssea de 13 anos. A ecografia testicular mostrou lesão expansiva nodular hipocogénica de 13x8 mm com aumento da vascularização sugestiva de tumor de células de Leydig. Fez tratamento cirúrgico com excisão completa do tumor, com normalização inicial da testosterona, mas com surgimento posterior de uma puberdade central. Apesar de raros, os tumores testiculares existem em idade pediátrica e podem causar puberdade precoce, sendo essencial a realização de ecografia escrotal, mesmo sem massa palpável.

Peripheral Precocious Puberty: Leydig Cells Tumor

A B S T R A C T

We present the clinical case of an 8-year-old boy who was referred to a Paediatric Endocrinology consultation because of virilization signs and acceleration of growth velocity in the last 8 months. Observation revealed asymmetry of testicles (8 mL on the left and 5 mL on the right), with no palpable masses. Blood tests were remarkable for testosterone elevation, basal luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) in prepubescent values, normal adrenal steroids, and bone age of 13 years for a chronological age of 8 years and 6 months. Testicular ultrasound revealed a 13x8 mm nodular hypoechogenic lesion with increased vascularization, suggestive of Leydig cells tumor. A complete en bloc excision was done with testosterone levels normalization, after which a central puberty occurred. Although rare, testicular tumors exist in pediatric age group and may cause precocious puberty, and testicular ultrasound must be performed, even when no testicular masses are palpable.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: paulasacrocha@gmail.com (Ana Paula Rocha)

Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Crescimento e Diabetes, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc180088>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Perante uma criança com sinais de puberdade precoce a investigação complementar é essencial. A correta identificação etiológica permitirá tomar adequadas atitudes terapêuticas, minimizando o impacto emocional e na estatura final, bem como as complicações da doença subjacente.¹

A puberdade precoce pode ter uma causa central ou periférica (também denominada de pseudopuberdade).² As causas centrais são as mais frequentes; dentro destas, a idiopática é a principal, podendo haver outras: tumores, anomalias congénitas, infeções ou sequelas de infeções do sistema nervoso central, radiação, trauma ou isquémia.² A exclusão destas causas é mandatória no género masculino, em que a causa idiopática é menos frequente.¹ Dentro das causas periféricas, incluem-se alterações anatómicas ou funcionais gonadais ou da glândula supra-renal, como tumores benignos ou malignos, defeitos da biossíntese dos glucocorticoides, resistência aos glucocorticoides, hipotiroidismo ou alterações genéticas que curse com produção anormal de esteroides sexuais (testotoxicose ou síndrome de McCune-Albright).² Há que ter em mente também a possibilidade de uma fonte exógena de esteroides sexuais, pelo que estas devem ser equacionadas na elaboração da história clínica.²

Os tumores testiculares em crianças pré-púberes representam 1% - 2% de todos os tumores sólidos em idade pediátrica, com uma incidência de 0,5-1/100 000 crianças.³ A sua maioria é benigna, contrariamente ao que se verifica na idade adulta.⁴

Os tumores de células de Leydig são muito raros na idade pediátrica, representando 1% - 6% de todos os tumores testiculares.⁴⁻⁸ Mais frequentemente, surgem entre os 4 e os 10 anos de idade,^{3,9} apresentando-se com uma massa testicular não dolorosa e uma puberdade precoce.^{4-6,9}

O objetivo deste trabalho é descrever um caso de um tumor de células de Leydig, cuja apresentação clínica foi a de uma puberdade precoce com assimetria do volume testicular.

Caso Clínico

Rapaz de 8 anos e 7 meses referenciado à consulta de Endocrinologia Pediátrica por sinais de virilização e aceleração da velocidade de crescimento. A pubarca tinha tido início aos 7 anos e 11 meses, com noção concomitante de aumento do volume testicular e dimensões do pênis, e também era referido aparecimento de acne na região frontal e dorsal. Era negado odor apócrino. Tinha tido um aumento da velocidade de crescimento (de 10 cm no último ano), e negava outra sintomatologia.

Nos antecedentes pessoais destacava-se um crescimento estatural regular no P85 até aos 3 anos (Fig.1).

Relativamente aos antecedentes familiares, a mãe era saudável, com menarca aos 13 anos, e o pai referia o aparecimento de barba aos 16/17 anos, sendo a estatura alvo familiar de 183,7 cm (P85). Tinha uma irmã de 5 anos saudável e não havia história familiar de puberdade precoce.

Ao exame objetivo na primeira consulta tinha um peso de 41,2 kg (2,26 z-score), estatura de 154,1 cm (3,96 z-score) (Fig.1) e um índice de massa corporal de 17,4 kg/m² (0,69 z-score). Tinha acne ligeiro, e o estadiu pubertário de Tanner era PP2, com testículo esquerdo (TE) de 8 mL e testículo direito (TD) de 5 mL, sem massas testiculares palpáveis, e o pênis tinha 8x2,5 cm; não tinha pelos axilares.

Previamente ao seguimento em consulta, a criança tinha realizado investigação a pedido do seu médico assistente, nomeada-

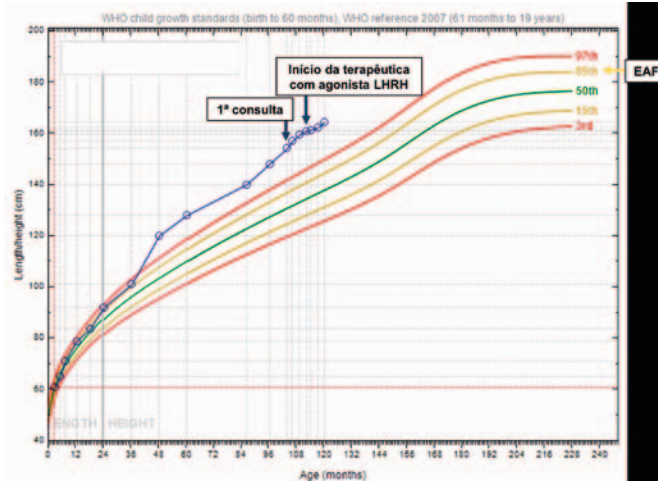


Figura 1. Evolução estatural (de acordo com curvas da Organização Mundial de Saúde).

mente ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) e ecografia abdominal e renal que não revelaram alterações estruturais. Prosseguiu-se investigação com idade óssea (13 anos para uma idade cronológica de 8 anos e 6 meses), e fez avaliação analítica na qual se destaca a elevação da testosterona total (129 ng/dL) e IGF1 (*insuline-like growth factor 1*) (411 ng/mL), com gonadotrofinas baixas (*luteinizing hormone* (LH) <0,1 mUI/mL e *follicle stimulating hormone* (FSH) 0,5 mUI/mL), e restantes androgénios dentro dos valores normais (Tabela 1).

Realizou ecografia escrotal, que revelou assimetria testicular com aumento do testículo esquerdo, com dimensões de 28x11 mm, no qual se identificou no terço inferior uma lesão expansiva nodular hipocogénica com aumento da vascularização medindo 13x8 mm, sugestiva de tumor de células de Leydig, sem aparente extensão para a superfície capsular; o testículo direito tinha ecoestrutura homogénea, e os epidídimos não apresentavam alterações ecoestruturais; não foram identificados hidrocelos ou outras alterações.

Após discussão do caso com a Cirurgia e Oncologia Pediátricas, repetiu avaliação analítica, com marcadores tumorais que foram negativos (Tabela 1). Foi submetido a excisão completa em bloco da lesão cerca de 3 semanas após o diagnóstico, e a anatomia patológica revelou tratar-se de tumor de células de Leydig do testículo esquerdo, com 1,3 cm, sem atipia citológica, atividade mitótica significativa, necrose ou padrão infiltrativo.

Após a cirurgia houve normalização dos valores de testosterona total para a idade (24,2 ng/dL) e diminuição ligeira do volume testicular bilateralmente (TE= 6 mL e TD= 5 mL); no entanto, houve elevação posterior progressiva dos valores da LH, FSH, testosterona e IGF1 (Tabela 1) e, 5 meses depois da cirurgia, apresentava progressão da puberdade com aumento do volume testicular bilateralmente (TE= 10mL e TD=8mL). Assumindo-se uma puberdade central secundária, iniciou nesta altura terapêutica com agonista LHRH (*luteinizing hormone release hormone*), acetato de triptorrelina 11,25 mg a cada 12 semanas. Desde o início desta terapêutica (há 11 meses), houve um aumento estatural de 5 cm (Fig.1) com estabilização do volume testicular e normalização dos valores de testosterona e gonadotrofinas (Tabela 1) e estabilizou a idade óssea. Mantém seguimento em consulta, sem referência a efeitos adversos da medicação.

Repetiu ecografia testicular (1 ano após cirurgia), na qual se salienta apenas discreta heterogeneidade do terço inferior do tes-

Tabela 1. Avaliações analíticas realizadas

| | 1ª consulta | 2ª consulta | Pós-cirurgia (2 meses) | Pós-cirurgia (5 meses) | Após agonista LHRH (5 meses) | Valores de referência |
|------------------------|-------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------|
| FSH | 0,5 | 0,6 | 2,2 | 3,4 | 0,8 | < 15 mUI/mL |
| LH | <0,1 | <0,1 | 0,7 | 0,8 | 0,2 | < 9,0 mUI/mL |
| Prolactina | 2,3 | | 3,9 | 3,3 | 2,2 | < 18,0 ng/mL |
| TSH | 0,996 | | | | | 0,58-4,10 mU/L |
| T4 livre | 0,80 | | | | | 0,74-1,28 ng/dL |
| Testosterona total | 129 | 128 | 24,2 | 32,7 | <20 | < 42 ng/mL |
| Androstenediona | 1,6 | | <0,3 | <0,3 | <0,3 | 8-50 ng/mL |
| DHEA-SO4 | 26,0 | | 33,5 | 33 | 27,7 | 13-115 µg/mL |
| ACTH | 17,1 | | | | | < 46,0 pg/mL |
| Cortisol | 5,0 | | 4,4 | | | 5,0-25,0 µg/mL |
| 17-Hidroxiprogesterona | 1,50 | | 0,43 | | | 0,6-3,4 ng/mL |
| Renina ativa | 58 | | 65 | | | 7-76 uU/mL |
| Aldosterona | 116,0 | | 90,8 | | | 40-310 pg/mL |
| IGF1 | 411 | 384 | 643 | 503 | 281 | 64-388 ng/mL |
| AFP | | 2,8 | | | | 0,5-5,5 ng/mL |
| CEA | | 0,7 | | | | <5,0 ng/mL |
| NSE | | 14,2 | | | | <12,5 ng/mL |
| hCG total | | <1,0 | | | | <2,5 mUI/mL |

AFP – alfafetoproteína; CEA- antígeno carcinoembrionário; hCG – *human chorionic gonadotropin*; NSE – enolase específica neuronal. Nota: A 2ª consulta foi realizada 2 semanas após a primeira.

título esquerdo, definindo-se pequenos focos ecogénicos sugestivos de microcalcificações, alterações descritas como provavelmente sequelares de cirurgia prévia.

Discussão

A puberdade precoce pode ter inúmeras causas cuja investigação etiológica é fundamental, mas a elaboração da história clínica e do exame objetivo podem dar pistas valiosas para o diagnóstico. Por exemplo, pubarca e aumento das dimensões do pênis sem aumento do volume testicular sugerem uma puberdade precoce periférica, nomeadamente uma hiperplasia congénita da suprarrenal, forma virilizante simples.¹⁰ A avaliação analítica deve estudar todo o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, bem como a glândula suprarrenal, por forma a excluir esta patologia que, no género masculino, constitui a causa mais comum de uma puberdade precoce periférica.¹⁰

No caso descrito, o doente tinha aumento do volume testicular e das dimensões do pênis, aceleração da velocidade de crescimento e uma idade óssea superior à idade cronológica. Não se palpava, no entanto, massa testicular. As alterações analíticas encontradas eram mais sugestivas de puberdade precoce periférica: elevação dos esteroides sexuais e níveis baixos de LH e FSH. Importa ressaltar que doses baixas de LH e FSH isolados podem não ser suficientes para exclusão de uma causa central, na medida em que a sua libertação é pulsátil,² pelo que, em situações em que o diagnóstico permanece incerto, poderá ser necessária uma prova de estimulação com agonista de LHRH.^{2,12} O aumento das dimensões testiculares bilateralmente (ainda que assimétrico), não permite excluir com certeza uma puberdade precoce central secundária à ativação do eixo hipotálamo-hipofisário pela testosterona. A elevação do IGF1 observada neste doente é justificada pela ação dos esteroides sexuais ao nível da hipófise anterior,¹¹ e os níveis de DHEA-SO4 (sulfato de dehidroepiandrosterona) e 17-hidroxiprogesterona normais eram sugestivos de uma origem gonadal

dos esteroides sexuais, pelo que a investigação etiológica foi feita inicialmente neste sentido.

O estudo imagiológico do sistema nervoso central deverá ser reservado para os casos com suspeita clínica e laboratorial de causa central. A exclusão de patologia central assume particular relevo no género masculino: enquanto que em dois terços das raparigas não é identificada uma causa para uma puberdade precoce central, no género masculino esta percentagem é mais baixa.^{1,2,12}

Perante uma puberdade precoce de causa periférica, ou seja, com elevação dos esteroides sexuais e gonadotrofinas frenadas, deverá ser realizado estudo de imagem dirigido: testicular, ovárico e/ou suprarrenal. De facto, a ecografia testicular identificou a causa desta puberdade precoce, um tumor de células de Leydig, confirmado depois pelo resultado do estudo anatomopatológico.

Os tumores das células de Leydig são uma causa rara de puberdade precoce, mas benigna neste grupo etário.^{3,6,9} No nosso doente, apesar da ausência de massa testicular palpável, a apresentação clínica foi a mais característica, com uma puberdade precoce,^{6,9,10,13,14} e havia uma assimetria das dimensões testiculares. A descrição de casos em que não há massa testicular palpável,^{15,16} nem elevação da testosterona,¹⁷ e o facto de outras alterações (ex.: hidrocelo) poderem mascarar e atrasar o diagnóstico alertam para a necessidade de realização de ecografia escrotal em qualquer suspeita de puberdade precoce periférica, sobretudo se assimetria das dimensões testiculares, e mesmo na ausência de massa palpável.⁵

Apesar da benignidade do tumor de células de Leydig,^{3,6} a possível ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, secundário ao aumento da testosterona, aconselham a que o tratamento cirúrgico seja precoce na tentativa também de evitar a evolução para puberdade precoce central.¹⁵

Os marcadores tumorais foram negativos, tal como habitual nos tumores de células de Leydig.^{5,15,17}

Existem descrições de casos de desenvolvimento de uma puberdade precoce central após a excisão dos tumores de células

Leydig,^{5,14,15,18} pelo que estes doentes devem manter vigilância clínica e laboratorial. Esta suspeita deve estar presente quando, após resseção tumoral, persistem ou recorrem sinais de uma puberdade precoce.^{14,18} O mecanismo envolvido poderá ser a exposição crónica a descida abrupta dos níveis de testosterona, que funciona como um inibidor do eixo hipotálamo-hipófise-gónada, levando à maturação precoce do eixo.^{18,19} No caso descrito, após o tratamento cirúrgico, os valores de testosterona total reduziram rapidamente para valores normais. No entanto, posteriormente, verificou-se elevação progressiva dos valores de LH, FSH, testosterona e IGF1, e aumento das dimensões testiculares sugestivos de puberdade precoce central; o aumento estatural parece ter desacelerado desde o início da terapêutica com agonista LHRH (Fig. 1), e não houve progressão do volume testicular.

Conclusão

A vigilância adequada do desenvolvimento pubertário em todas as crianças é mandatória, uma vez que distúrbios da puberdade podem ser tradutores de doença grave. Perante sinais de desenvolvimento pubertário precoce é mandatória uma investigação etiológica.

Numa puberdade precoce com elevação da testosterona e gonadotrofinas baixas, há que excluir uma puberdade precoce periférica. É obrigatório excluir a existência de tumores testiculares mesmo sem massa testicular palpável ou assimetria testicular.

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. Motzin B. Precocious puberty: Diagnosis, Evaluation, and Management. *Pediatr Rev.* 1993; 14:336.
2. Muir A. Precocious Puberty. *Pediatr Rev.* 2006; 27:373-81.
3. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology* .1979; 13:581-8.
4. Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol.* 2006; 176:875-81.
5. Santos-Silva R, Bonito VA, Campos M, Fontoura M. Gonadotropin-dependent precocious puberty in an 8-year-old boy with Leydig cell testicular tumor. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:133-7. doi: 10.1159/000358084.
6. Ciftci AO, Bingol-Kologlu M, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu M, Buyukpamukcu M. Testicular Tumors in Children. *J Pediatr Surg.* 2001; 36:1796-801.
7. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002; 168:1675-9.
8. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:311-7.
9. Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors reviews in urology. *Rev Urol.* 2004; 6:11-8.
10. Dominguez FJA, Acosta VAO. Tumor de células de Leydig provocando pseudopubertad precoz en un niño de 4 años. *Arch Esp Urol.* 2004; 57:426-8.
11. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development - part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev.* 2011; 32:223-9. doi: 10.1542/pir.32-6-223.
12. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics.* 2009; 123:e752-62.
13. Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, Rintala R, Taskinen M. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol.* 2008; 4:134-37. doi: 10.1542/peds.2008-1783.
14. Lignitz S, Partsch CJ, Wudy SA, Hartmann MF, Pohlenz J. Clinical and metabolic findings in a 6-year-old boy with a Leydig cell tumour. *Acta Paediatr.* 2011; 100:e280-2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02338.x.
15. Olivier P, Simoneau-Roy J, Francoeur D, Sartelet H, Parma J, Vassart G, et al. Leydig cell tumors in children: contrasting clinical, hormonal, anatomical, and molecular characteristics in boys and girls. *J Pediatr.* 2012; 161:1147-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.039.
16. Méndez-Gallart R, Bautista A, Estevez E, Barreiro J, Evgenieva E. Leydig cell testicular tumour presenting as isosexual precocious pseudopuberty in a 5-year-old boy with no palpable testicular mass. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2010; 19:19-23. doi: 10.1297/cpe.19.19.
17. Mameli C, Selvaggio G, Cerini C, Bulfamante G, Madia G, Ricciettoni G, Zuccotti GV. Atypical Leydig cell tumor in children: Report of 2 cases. *Pediatrics.* 2016;138:1-4.
18. Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, Lucchetti L, Giovenali P, De Feo P. True precocious puberty following treatment of a leydig cell tumor: two case reports and literature review. *Front Pediatr.* 2015; 3:93. doi: 10.3389/fped.2015.00093.
19. Stecchini MF, Braid Z, More CB, Aragon DC, Castro M, Moreira AC, et al. Gonadotropin-dependent pubertal disorders are common in patients with virilizing adrenocortical tumors in childhood. *Endocr Connect.* 2019; 8:579-89. doi: 10.1530/EC-19-0141.



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 adopta 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 Ensaio Clínico

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: jcosta@memoriavisual.pt

Preparação do Manuscrito

Uso do 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 Conclusões.

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.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions 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 **Maio 2017**

