

REVISTA PORTUGUESA

Volume 8 · Número 1 | Janeiro · Junho 2013

# DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439



[www.elsevier.pt/rpedm](http://www.elsevier.pt/rpedm)

# REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,  
Diabetes e Metabolismo (2012)

Todos os direitos reservados.

O conteúdo desta publicação não pode ser reproduzido ou transmitido por qualquer forma eletrônica ou mecânica, incluindo fotocópia, gravação magnética ou gravada por qualquer sistema de recuperação de informação, sob qualquer forma ou por qualquer meio, sem o prévio consentimento por escrito do titular dos direitos de explorá-la.

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

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

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

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

#### Indexação:

Index Revista Medicas Portuguesas  
Latindex

Tiragem: 5.000 exemplares  
Informações sobre reprints/recompilações  
Clarissa Felix: [c.felix@elsevier.com](mailto:c.felix@elsevier.com)

E-mail para pedidos de subscrições da revista:  
[spedm@netcabo.pt](mailto:spedm@netcabo.pt)



Travesera de Gracia, 17-21  
08021 Barcelona (Espanha)  
Telefone: +34 932 418 800

José Abascal, 45, 3° andar  
28003 Madrid (Espanha)  
Telefone: +34 914 021 212

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

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

Referenciada na SciVerse Scopus

ISSN: 1646-3439

Impressa em Portugal  
Impressa em acid free paper

Depósito legal: 01020304/04

#### Directora:

Maria Helena Cardoso

#### Editor:

Edward Limbert

#### Editores Adjuntos:

João Jácome de Castro

João Sequeira Duarte

#### Conselho Editorial:

Ana Paula Santos

António Machado Saraiva

Elizabete Geraldès

Fernando Malheiro

Fernando Rodrigues

Francisco Carrilho

Isabel Paiva

Isabel Torres

José Boavida

Luis Raposo

Manuel Fontoura

Manuel Lemos

Maria Helena Ramos

Maria João Oliveira

Mariana Monteiro

Olinda Marques

Paula Freitas

Rui César

Teresa Dias

Teresa Borges

Valeriano Leite

#### Editores eméritos:

Alberto Galvão-Teles

José Luis Medina

Manuela Carvalheiro

#### Conselho Científico

Artur Águas

Beatriz Campos

Celestino Neves

Daniel Carvalho Braga

Davide Carvalho

Fátima Borges

Fernando Baptista

Henrique Barros

Isabel do Carmo

José Teixeira

Lídia Pereira Monteiro

Liliana Guerreiro

Luís Gardete Correia

Luis Sobrinho

M. Almeida Ruas

Manuel Sobrinho-Simões

Manuel Portocarrero

Margarida Bastos

Serafim Rosas

Silvestre Abreu

#### Conselho Editorial Internacional

Antonio Ceriello-Italy

Daniel Glinde-Belgium

Ezio Ghigo-Italy

Felipe F. Casanueva-Spain

Gareth Williams-UK

Hossein Gharib-USA

Javier Salvador-Spain

John Monson-UK

Jose Manuel Miralles Garcia-Spain

Martin Buysschaert-Belgium

Ricardo Garcia Mayor-Spain

Rui Maciel-Brasil

Steve Bloom-UK

**ASSEMBLEIA GERAL****Presidente:**

Francisco Carrilho

**Primeiro Secretário:**

Rui César

**Segundo Secretário:**

Ema Nobre

**Elemento suplente:**

Leonor Gomes

**DIRECÇÃO****Presidente:**

Maria Helena Cardoso

**Vice-Presidente:**

Margarida Bastos

**Vice-Presidente:**

Silvestre Abreu

**Secretário-Geral:**

João Jácome de Castro

**Tesoureiro:**

Luis Raposo

**Secretária-Adjunta:**

Maria João Oliveira

**Secretária-Adjunta:**

Paula Freitas

**CONSELHO FISCAL****Presidente:**

Valeriano Leite

**Vogais:**

Rui Carvalho

Isabel Manita

**Suplente:**

Teresa Martins

**GRUPOS DE ESTUDO DA S.P.E.D.M.****Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal**

Coordenadora: Isabel Paiva

**Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina**

Coordenador: Luis Matos Lima

**Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus**

Coordenador: José Silva Nunes

**Grupo de Estudos de Dislipidemia**

Coordenadora: Elizabete Rodrigues

**Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez**

Coordenadora: Ângela Magalhães

**Grupo de Estudos da Insulino-Resistência**

Coordenadora: Paula Freitas

**Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas**

Coordenador: Mário Mascarenhas

**Grupo de Estudos da Tiróide**

Coordenadora: Luis Raposo

**Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise**

Coordenadora: Isabel Torres

**Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos**

Coordenadora: Ana Paula Santos

**Grupo de Estudos de Laboratório**

Coordenadora: Deolinda Madureira

**PRESIDENTES DA SPEDM****1949/1955**

A. Celestino da Costa

**1956/1960**

Manuel João Xavier Morato

**1961/1966**

Manuel Joaquim Bruno da Costa

**1967/1969**

António Castro Caldas

**1970/1976**

Eduardo Girão de Amaral

**1977/1981**

Rodolfo Iriarte Peixoto

**1982/1984**

Manuel Pinheiro Hargreaves

**1985/1990**

Manuel Martins Almeida Ruas

**1991/1996**

Emílio Fernando Peres

**1997/2002**

Alberto Galvão-Teles

**2003/ 2008**

José Luís Medina

**2009/2011**

Manuela Carvalheiro

**2012/.....**

Maria Helena Cardoso

**REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO**

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto. •

1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 21 721 0548 • Fax: 21 721 05 66 • E-mail: [spedm@netcabo.pt](mailto:spedm@netcabo.pt)

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

Volume 8• Número 1• Janeiro/Junho 2013

## SUMÁRIO

### Editorial

- O progresso de uma revista portuguesa de endocrinologia  
Edward Limbert..... 1

### Artigos originais

- Tumores neuroendócrinos pancreáticos: análise retrospectiva de 12 anos de experiência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa  
Pedro Marques, Pedro Barata, Isabel Claro, Valeriano Leite e Maria João Bugalho ..... 2
- Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo 2 - estudo piloto em Portugal  
Romeu Mendes, Edmundo Dias, Artur Gama, Miguel Castelo-Branco e José Luís Themudo-Barata ..... 9
- Obesidade e gravidez: conhecer para atuar precocemente? A realidade numa unidade de saúde familiar  
Eva Gomes, Ana Lúcia Soares e Rui Campos ..... 16
- Diabetes Gestacional nos anos 2000 e 2010: Retrato de uma sociedade?  
Ana Bernardino Simões, Raquel Robalo, Guida Gomes, Francisca Aleixo, Njila Amaral e Silvia Guerra ..... 21
- Avaliação de fatores de risco cardiovascular em meio militar  
Paula Chambel, João Ferreira, Mafalda Marcelino, Carolina Faria Blanc, Maria Santana Lopes, Luis Oliveira Lopes, Dolores Passos, Evangelista Rocha, Andreia Domingues e João Jácome de Castro ..... 25

### Casos clínicos

- Abcesso hepático piogénico pós-cirúrgico por *Streptococcus intermedius* num indivíduo diabético tipo 2  
João Xavier Jorge, Edgar Augusto Panão, Luís Almeida e Sousa, Rui Mesquita, Abel Vale, Mário Júlio Campos, Sofia Mendes e Margarida Ferreira ..... 29

### Revisão

- Vitamina D—importância da avaliação laboratorial  
Márcia Alves, Margarida Bastos, Fátima Leitão, Gilberto Marques, Graça Ribeiro e Francisco Carrilho ..... 32
- Elevação isolada da paratormona após paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário  
Ana Maia Silva, Marta Almeida Ferreira, Cláudia Freitas e Fátima Borges ..... 40
- Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico  
Daniela Guelho, Isabel Paiva e Manuela Carvalheiro ..... 44
- Tratamento com estatina no diabético tipo 2  
Joana Amorim ..... 50

### Prática clínica

- Comprender al paciente y hacerse comprender por él  
Daniel Figuerola e Enrique Reynals ..... 55

### Carta ao editor

- Remissão da diabetes mellitus após cirurgia bariátrica. Um caso de remissão imediata  
J. Sequeira Duarte e J. Guilherme Cardoso ..... 59

### Congressos e reuniões científicas

- Prémios atribuídos na cerimónia de encerramento do XIV Congresso Português de Endocrinologia, Porto, 24–27 de janeiro de 2013..... 61
- Calendário..... 64

Volume 8• Number 1• January/June 2013

## CONTENTS

### Editorial

The progress of a portuguese journal of endocrinology

Edward Limbert. .... 1

### Original articles

- Pancreatic neuroendocrine tumors: 12-years experience of Instituto Português de Oncologia de Lisboa  
Pedro Marques, Pedro Barata, Isabel Claro, Valeriano Leite and Maria João Bugalho ..... 2
- Exercise practice and habitual physical activity levels in patients with type 2 diabetes: A pilot study in Portugal  
Romeu Mendes, Edmundo Dias, Artur Gama, Miguel Castelo-Branco and José Luís Themudo-Barata ..... 9
- Obesity and pregnancy: Learn to act early - Reality in a family health unit  
Eva Gomes, Ana Lúcia Soares and Rui Campos ..... 16
- Gestational Diabetes in the years 2000 and 2010: A portrait of a society?  
Ana Bernardino Simões, Raquel Robalo, Guida Gomes, Francisca Aleixo, Njila Amaral and Silvia Guerra ..... 21
- Evaluation of cardiovascular risk factors in military environment  
Paula Chambel, João Ferreira, Mafalda Marcelino, Carolina Faria Blanc, Maria Santana Lopes, Luis Oliveira Lopes,  
Dolores Passos, Evangelista Rocha, Andreia Domingues and João Jácome de Castro ..... 25

### Clinical case

- Post surgical piogenic liver abscess by streptococcus intermedius in a type 2 diabetic individual  
João Xavier Jorge, Edgar Augusto Panão, Luís Almeida e Sousa, Rui Mesquita, Abel Vale, Mário Júlio Campos, Sofia  
Mendes and Margarida Ferreira ..... 29

### Review articles

- Vitamin D – importance of laboratory evaluation  
Márcia Alves, Margarida Bastos, Fátima Leitão, Gilberto Marques, Graça Ribeiro and Francisco Carrilho ..... 32
- Postoperative parathyroid hormone elevation after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism  
Ana Maia Silva, Marta Almeida Ferreira, Cláudia Freitas and Fátima Borges ..... 40
- Diabetes mellitus – a «continuum» pathophysiological  
Daniela Guelho, Isabel Paiva and Manuela Carvalheiro ..... 44
- Statin therapy in type 2 diabetics  
Joana Amorim ..... 50

### Clinical practice

- To understand the patient and be understood by him  
Daniel Figuerola and Enrique Reynals ..... 55

### Letter to the editor

- Diabetes mellitus remission after bariatric surgery. A case of immediate remission  
J. Sequeira Duarte and J. Guilherme Cardoso ..... 59

### Congress and scientific meetings

- Awards at the closing ceremony of the Portuguese XIV Congress of Endocrinology, Porto, 24–27 January 2013. .... 61
- Calendar. .... 64



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



## Editorial

### O progresso de uma revista portuguesa de endocrinologia

### The progress of a portuguese journal of endocrinology

Edward Limbert

O Editor da RPEDM

*Caros colegas,*

Como é do Vosso conhecimento, no passado mês de Novembro, foi assinado com a *Elsevier* o contrato de edição da *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*.

Tal contrato, constituiu um “salto em frente” na modernização e na atualização do funcionamento da Revista, permitindo o desenvolvimento duma versão *online* da RPEDM, de acesso completamente aberto bem como a sua inclusão nos serviços da *Science Direct* e *Scopus*. A submissão, revisão e aceitação dos trabalhos é feita *online*, bem como a sua *publicação* logo após aceitação e maquetagem, o que constitui obviamente uma enorme vantagem.

Desde Abril passado que o processo decorre deste modo, o que quer dizer que estamos em pleno período de adaptação. Algumas dúvidas que naturalmente têm surgido aos autores, aos revisores e até ao editor, têm sido ultrapassadas com relativa facilidade. Na realidade o programa informático da *Elsevier*, utilizado em numerosas Revistas prestigiadas é excelente e é minha firme convicção que a curto prazo tudo correrá sem problemas. Agradecemos a todos os envolvidos nestas tarefas a atitude de compreensão e colaboração que têm manifestado em prole da RPEDM.

O processo de candidatura da Revista à indexação na *Medline*, passo importantíssimo para o seu progresso, está em curso.

Entretanto, a RPEDM continua com uma procura assinalável, da parte não só de sócios da Sociedade mas de elementos de outras instituições, nacionais e estrangeiras. A qualidade e interesse dos trabalhos propostos continua a melhorar sendo de sublinhar que no

presente número a maior parte dos artigos publicados correspondem a trabalhos originais. Estes artigos focam temas diversificados como os tumores neuroendócrinos, a diabetes, a prática de exercício físico, a obesidade na gravidez e fatores de risco cardiovascular relacionáveis com situações metabólicas. A qualidade e número destes trabalhos originais é sem sombra de dúvida uma prova do dinamismo e capacidade dos nossos autores.

Os trabalhos de revisão publicados neste número focam aspetos específicos e atuais do conhecimento endocrinológico e constituem compilação correta e acessível úteis para a prática clínica. O trabalho sobre a importância da avaliação laboratorial da vitamina D inclui resultados institucionais dessa avaliação, o que lhe imprime um notável valor acrescentado. É exemplo a seguir.

Importa ainda mencionar a novidade duma carta ao Diretor, sobre cirurgia bariátrica e diabetes que terá resposta no próximo número e o trabalho do Professor Figuerola “Compreender e hancerse compreender pelo paciente” que envolve aspetos muito interessantes para a prática clínica, úteis a todos os médicos.

Termino agradecendo a todos os que têm colaborado no progresso da RPEDM, à Professora Maria Helena Cardoso que continua a dar-nos preciosa ajuda, à Sonia Carapinha, colaboradora indispensável no trabalho desenvolvido, aos Revisores pela disponibilidade, didatismo e qualidade do trabalho que em muito tem contribuído para um bom resultado final, aos autores, que procurando a nossa Revista a mantêm viva e dinâmica e finalmente a todos os elementos da *Elsevier* que neste período de mudança nos têm apoiado com competência e disponibilidade.

Correo electrónico: elimbert@ipolisboa.min-saude.pt



## Artigo original

## Tumores neuroendócrinos pancreáticos: análise retrospectiva de 12 anos de experiência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Pedro Marques<sup>a,\*</sup>, Pedro Barata<sup>b</sup>, Isabel Claro<sup>c</sup>, Valeriano Leite<sup>d</sup> e Maria João Bugalho<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG), Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Gastrenterologia do IPOLFG, Consulta Multidisciplinar de Tumores Neuroendócrinos do IPOLFG, Lisboa, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Endocrinologia do IPOLFG, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, CEDOC da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Consulta Multidisciplinar de Tumores Neuroendócrinos do IPOLFG, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Serviço de Endocrinologia do IPOLFG, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 18 de outubro de 2012

Aceite a 29 de maio de 2013

On-line a 22 de julho de 2013

#### Palavras-chave:

Tumores neuroendócrinos

Tumores pancreáticos

Insulinoma

Gastrinoma

### R E S U M O

**Introdução:** Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEPs) apresentam um espetro diversificado quanto à apresentação clínica, comportamento biológico, histopatologia e prognóstico. Distinguem-se os tumores funcionantes dos não funcionantes dependendo da capacidade de secreção hormonal. O objetivo deste trabalho foi analisar retrospectivamente os TNEPs acompanhados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG) entre 2000–2011.

**Métodos:** Revisão de processos clínicos dos TNEPs com diagnóstico anatomo-patológico. A seleção foi feita a partir de bases de dados do Registo Oncológico Regional do Sul e dos Serviços de Anatomia Patológica e Endocrinologia do IPOLFG.

**Resultados:** Identificaram-se 44 TNEPs, 68,2% não funcionantes e 31,8% funcionantes (11 insulinomas e 3 gastrinomas). A maioria dos doentes era do sexo masculino (52,3%). A idade média na altura do diagnóstico foi de 55 anos (intervalo 31–83). A maioria dos TNEPs apresentou-se sintomática (79,5%), unifocal (70,5%) e bem diferenciada (63,6%). Doença locorregional e metastização estavam presentes em 61,4 e 56,8% respetivamente. Os exames de diagnóstico mais sensíveis foram a ressonância magnética (RM) e a ecoendoscopia. A principal terapêutica foi a cirúrgica. O tempo médio de seguimento foi de 32 meses ( $\pm 35$ ; intervalo: 1 a 130 meses). A sobrevida média foi de 85 meses ( $\pm 11$ ).

Comparando os TNEPs não funcionantes e funcionantes, os primeiros apresentaram-se menos sintomáticos (73,3 vs 92,9%), e mais vezes com doença locorregional (73,3 vs 35,7%), metastização (70,0 vs 28,6%), índices proliferativos mais elevados e maior diâmetro tumoral (5,4 vs 2,9 cm). A sobrevida média foi mais elevada nos funcionantes (106 vs 72 meses). Dos fatores com impacto positivo no prognóstico destacam-se: funcionalidade, boa diferenciação histológica, ausência de angioinvasão, ausência de doença locorregional e metastização, índices proliferativos baixos.

**Conclusão:** Como já observado noutras séries, a maioria dos TNEPs revelou-se não funcionante sendo o seu prognóstico pior do que os tumores funcionantes.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Pancreatic neuroendocrine tumors: 12-years experience of Instituto Português de Oncologia de Lisboa

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) have a broad spectrum of clinical behavior, histopathological characteristics and prognosis. Hormonal production distinguishes functional from non-functional tumours. The aim was to review the cases of PNETs diagnosed and/or followed, between 2000 and 2011, at Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG).

**Methods:** Data of clinical files of PNETs of the IPOLFG was analysed. Patients were identified through South Regional Cancer Registry and databases of IPOLFG's Pathology and Endocrinology Departments.

#### Keywords:

Neuroendocrine tumors

Pancreatic tumors

Insulinoma

Gastrinoma

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedro.miguel.sousa.marques@gmail.com (P. Marques).

**Results:** 44 PNETs were identified, 68.2% nonfunctioning and 31.8% functioning (11 insulinomas and 3 gastrinomas). 52.3% of the cases were male. The median age at diagnosis was 55 years (range 31-83). The majority of all PNETs was symptomatic (79.5%), unifocal (70.5%) and well-differentiated (63.6%). Loco-regional disease and metastases were present in 61.4% and 56.8% of the cases, respectively. Magnetic resonance and endoscopic ultrasonography were the most sensitive exams. Surgery was the main treatment offered. Median follow-up time was 32 months ( $\pm 35$ ; range 1 to 130 months) and median survival was 85 months ( $\pm 11$ ).

Comparison between nonfunctioning and functioning PNETs, revealed that patients in the former group were less symptomatic (73.3 vs 92.9%), presented more often loco-regional disease (73.3 vs 35.7%), metastases (70.0 vs 28.6%), higher proliferative indexes and tumoural diameter (5.4 vs 2.9 cm). Median survival was higher in functioning tumors (106 vs 72 months). Factors associated with a more favorable prognosis were: hormonal secretion; histological differentiation; absence of angioinvasion; absence of locoregional disease or metastization; low proliferative indexes.

**Conclusion:** As observed in other series, the majority of PNETs were nonfunctional and the prognosis of these cases was worse than the prognosis of functional tumours.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) constituem um grupo heterogêneo de neoplasias, com origem nas células do sistema neuroendócrino. Podem afetar os mais diversos sistemas, sendo que a maioria se localiza a nível gastroenteropancreático e pulmonar<sup>1</sup>.

Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEPs) são entidades raras, com uma incidência anual estimada de  $< 1/100.000$  em estudos populacionais e compreendem menos de 2% dos tumores pancreáticos<sup>2,3</sup>. São frequentemente divididos em funcionantes e não funcionantes, na dependência da secreção hormonal e da sintomatologia daí decorrente. As manifestações clínicas nos não funcionantes estão sobretudo associadas a «efeitos de massa» e/ou sintomas constitucionais, como astenia, anorexia e emagrecimento. A maioria dos TNEPs são não funcionantes<sup>4</sup>.

A diversidade das manifestações clínicas e variabilidade da história natural destes tumores, a par do facto de serem raros, colocam problemas de diagnóstico e tratamento. Diferentes sociedades científicas têm procurado definir normas de orientação das quais se destacam as propostas pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS)<sup>5</sup>. A própria classificação não é consensual. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe um sistema que classifica os TNEPs de acordo com a histologia e índices proliferativos<sup>6</sup>.

O interesse e a investigação têm sido crescentes nesta área, o que tem contribuído para a sua melhor compreensão<sup>2,3,5,6,8</sup>. No entanto, Halfdanarson diz ser limitado o conhecimento destas patologias, sobretudo a nível epidemiológico e de fatores de risco<sup>4</sup>, sendo necessários mais estudos para incrementar o conhecimento nestas patologias.

Com o intuito de contribuir para a definição da realidade nacional, procedeu-se à análise retrospectiva de TNEPs acompanhados no IPOLFG entre 2000- 2011, com os seguintes objetivos: 1) caracterização demográfica, clínica, anatomopatológica e funcional dos TNEPs; 2) análise comparativa dos TNEPs funcionantes e não funcionantes; 3) análise de fatores de prognóstico nos TNEPs.

## Métodos

Foram revistos todos os registos clínicos dos casos de TNEPs acompanhados no IPOLFG com diagnóstico anatomopatológico estabelecido entre 2000-2011.

A amostra foi selecionada a partir das bases de dados do Registo Oncológico Regional Sul (ROR Sul) e dos Serviços de Anatomia-Patológica e Endocrinologia do IPOLFG, tendo-se identificado 44 casos. Foram consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade na altura do diagnóstico, manifestações clínicas, tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico, modo de diagnóstico,

funcionalidade, história familiar, características anatomopatológicas, índices proliferativos, disseminação locoregional ou à distância, tratamento e estado atual do doente. O estadiamento de cada caso foi definido de acordo com o sistema TNM proposto pela ENETS<sup>6</sup>.

Os dados foram colhidos, inseridos em base de dados e tratados estatisticamente no programa aplicativo IBM SPSS 19.0.<sup>®</sup> Foram aplicados testes estatísticos ajustados ao tipo de variáveis em análise. Curvas de Kaplan-Meier foram obtidas para estimar sobrevidas e analisar fatores prognósticos. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Identificaram-se 44 casos de TNEPs, 23 do sexo masculino (52,3%) e 21 do feminino (47,7%). A média de idades na altura do diagnóstico foi de  $55 \pm 11$  anos (idades mínima de 31 e máxima de 83 anos). A maioria da amostra era composta por TNEPs não funcionantes com 30 casos, existindo 14 funcionantes. Dos funcionantes, 11 eram insulinomas e 3 gastrinomas. Na amostra foram identificadas apenas 3 formas familiares de TNEPs: 2 gastrinomas e um não funcionante em contexto de síndrome de Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 1 (MEN-1).

Os TNEPs não funcionantes afetaram maioritariamente o sexo masculino (56,7%), enquanto os funcionantes foram mais prevalentes no sexo feminino (57,1%); as diferenças encontradas não têm significado estatístico ( $p = 0,763$ ). A diferença da média de idades entre não funcionantes e funcionantes (56 vs 53 anos) também não tem significado estatístico ( $p = 0,372$ ).

Quanto à apresentação clínica dos TNEPs (tabela 1) verificou-se que 79,5% apresentaram sintomas e o diagnóstico decorreu de uma investigação dirigida, enquanto os restantes corresponderam a incidentalomas. Comparando funcionantes e não funcionantes, verificou-se uma proporção maior de casos sintomáticos nos primeiros. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi superior nos funcionantes (52 vs 18 meses;  $p = 0,037$ ). Os sintomas mais frequentes nos TNEPs não funcionantes foram dor abdominal (50%), emagrecimento (50%), anorexia (41%) e vômitos (36%), enquanto nos funcionantes destacam-se sintomas relacionados com excesso hormonal, e como a maioria eram insulinomas, verificaram-se com maior preponderância sintomas associados a hipoglicemias (lipotímia - 54%; confusão mental - 54%; tonturas - 31%).

Dos exames imagiológicos realizados, a sensibilidade diagnóstica foi mais elevada para a ressonância magnética e ecoendoscopia (tabela 1).



**Tabela 1**  
Características clínicas, sensibilidade dos exames de imagem e parâmetros histopatológicos dos TNEPs

	TNEPs não funcionantes (N = 30)	p <sup>a</sup>	TNEPs funcionantes (N = 14)	TNEPs total (N = 44)
Sintomatologia N (%)	22 (73,3)		13 (92,9)	35 (79,5)
Tempo médio entre o início da clínica e o diagnóstico (meses)	18	p=0,037	52	32,3
Incidentaloma N (%)	8 (26,7)		1 (7,1)	9 (20,5)
<b>Exames de imagem (sensibilidade)</b>				
Ecografia abdominal % (N)	77,8 (14/18)		60,0 (3/5)	73,9 (17/23)
TC abdominal % (N)	96,4 (27/28)		75,0 (9/12)	90,0 (36/40)
RM abdominal % (N)	100 (13/13)		100 (5/5)	100 (18/18)
Ecoendoscopia % (N)	91,7 (11/12)		100 (7/7)	94,7 (18/19)
Octreoscan % (N)	84,2 (16/19)		71,4% (5/7)	80,8 (21/26)
PET % (N)	100 (2/2)		100 (1/1)	100 (3/3)
Maior diâmetro primitivo (médio) - cm	5,4 (± 3)	p=0,008	2,9 (± 1,8)	4,6 (± 2,9)
Multifocalidade N (%)	7 (23,3) (p=0,003) <sup>b</sup>		6 (42,9)	13 (29,5)
Bem diferenciado (histologicamente) N (%)	16 (53,3)		12 (85,7) (p=0,008) <sup>b</sup>	28 (63,6)
Angioinvasão N (%)	13 (43,3)		5 (35,7)	18 (40,9)
Doença locorreional N (%)	22 (73,3) (p=0,004) <sup>b</sup>	p<0,05	5 (35,7)	27 (61,4)
Metastização à distância N (%)	21 (70,0) (p=0,004) <sup>b</sup>	p<0,05	4 (28,6) (p=0,001) <sup>b</sup>	25 (56,8)

<sup>a</sup> Na coluna p, alusiva a comparações entre TNEPs funcionantes e não funcionantes, apresentam-se apenas os valores estatisticamente significativos (< 0,05).

<sup>b</sup> Refere-se apenas a diferenças com significado estatístico (< 0,05) por parâmetro dentro do mesmo grupo de TNEPs.

Quanto às características histopatológicas (tabela 1), a maioria era unifocal, bem diferenciada, sem angioinvasão, com doença locorreional e metastização; o diâmetro tumoral médio foi de 4,6 cm. Quando se comparam parâmetros segundo a funcionalidade surgem diferenças importantes: os não funcionantes eram significativamente maiores (p=0,008), com menos casos de multifocalidade e de histologia bem diferenciada; por outro lado, apresentaram mais vezes angioinvasão, doença locorreional e metastização (tabela 1). Nos casos metastizados, o fígado foi o órgão predominantemente afetado (80%), seguindo-se o osso (20%).

Na figura 1 apresentam-se dados relativos aos índices proliferativos. Nos casos em que o Ki67 e índice mitótico foram pesquisados, verificam-se valores mais elevados nos não funcionantes. Na figura 2 correlacionam-se os valores dos índices com a sobrevida, com representação de curvas de sobrevida sendo o impacto prognóstico perceptível (quanto maior for o valor do índice em questão, pior é o prognóstico).

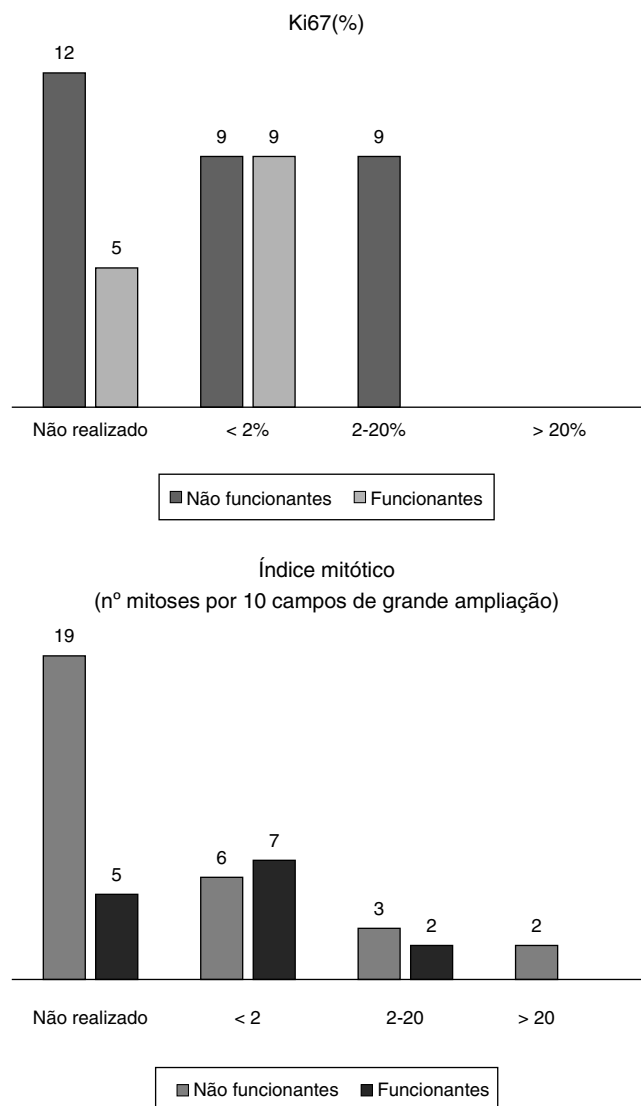
Na tabela 2 os TNEPs estão organizados de acordo com o sistema de estadiamento TNM<sup>7</sup>. Da sua análise, verifica-se que a maioria dos não funcionantes era T3N1M1, enquanto os funcionantes se distribuíram em níveis menos avançados de estadiamento. O grau de estágio mais frequente nos não funcionantes foi o IV (TxNxM1) e nos funcionantes o I (T1N0M0). Nesta tabela, os TNEPs apresentam-se ainda distribuídos segundo a classificação da OMS<sup>6</sup>.

Relativamente ao tratamento (tabela 3), salienta-se que a maioria dos TNEPs (63,7%) foi submetida a cirurgia. Quimioterapia foi usada em 12 casos (10 não funcionantes), sendo o esquema mais

**Tabela 2**  
Distribuição dos TNEPs de acordo com os Sistemas TNM e da OMS

	TNEPs não funcionantes (N = 30)	TNEPs funcionantes (N = 14)	TNEPs total (N = 44)
T1N0M0 N (%)	1 (3,33)	5 (35,7) (p=0,434)	6 (13,6)
T2N0M0 N (%)	4 (13,33)	3 (21,43%)	7 (15,9)
T3N0M0 N (%)	3 (10)	1 (7,13)	4 (9,1)
T3N1M0 N (%)	1 (3,33)	1 (7,13)	2 (4,55)
T2N1M1 N (%)	2 (6,7)	0	2 (4,55)
T3N1M1 N (%)	16 (53,3) (p<0,05)	2 (14,3)	18 (40,9) (p<0,05)
T4N1M1 N (%)	3 (10)	2 (14,3)	5 (11,4)
G1 N (%)	9 (30)	8 (57,1)	17 (38,64)
G2 N (%)	15 (50)	6 (42,9)	21 (47,73)
G3 N (%)	6 (20)	0	6 (13,63)

O significado do negrito-permite realçar os estágios TNM mais frequentes por grupo.



**Figura 1.** Distribuição dos TNEPs em função dos índices proliferativos.

usado a estreptozocina com 5-FU. Outras terapêuticas foram usadas em menor número (tabela 3).

Quando se analisou o estado atual dos doentes, contabilizaram-se 12 doentes falecidos por doença oncológica (27,3%), 8 encontravam-se vivos com doença (18,2%) e 9 vivos sem doença (20,5%). Em 13 casos houve perda de seguimento (alta da consulta ou por motivo desconhecido) e 2 doentes faleceram de causa não oncológica. O tempo médio de seguimento foi estimado em 32 meses ( $\pm 35$ ), variando entre 1 e 130 meses. A sobrevida média

do grupo de TNEPs foi estimada em 85 meses ( $\pm 11$ ), sendo superior nos funcionantes (tabela 4).

Por fim, correlacionaram-se alguns fatores com a sobrevida dos doentes. Estes dados estão nas figuras 2 e 3, sob a forma de curvas de sobrevida para cada fator. Na tabela 4 apresentam-se os valores de sobrevida média para cada fator, bem como o seu significado estatístico. Destaca-se a importância prognóstica dos índices proliferativos, funcionalidade, diferenciação histológica, angiomas, presença de doença locorregional e metastização.

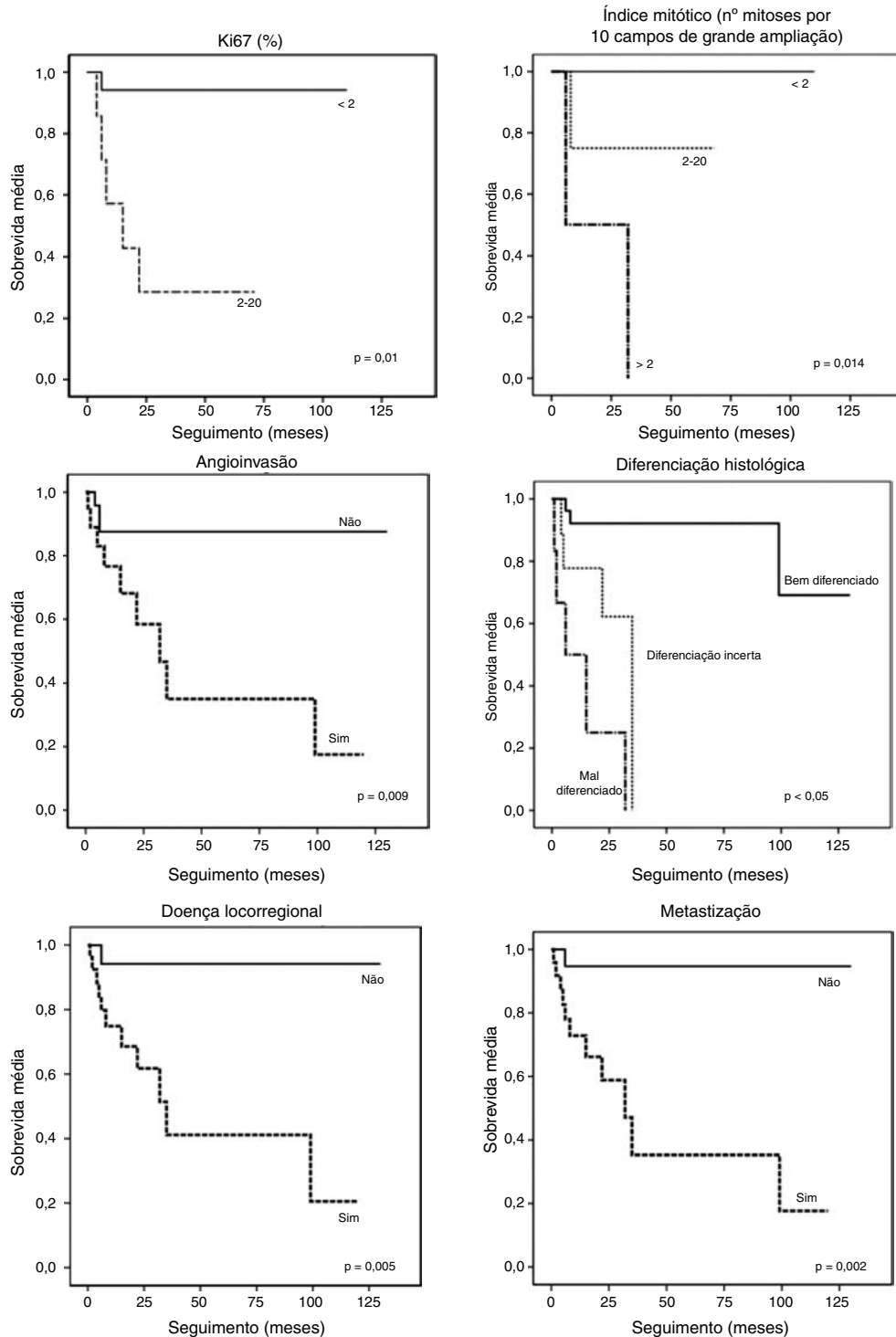


Figura 2. Relação entre os diversos parâmetros e as curvas de sobrevida média.

**Tabela 3**  
Terapêuticas realizadas nos TNEPs

	TNEPs funcionante		TNEPs total (N = 44)
	Não (N = 30)	Sim (N = 14)	
<b>Cirurgia</b>			
Não N (%)	14 (46,7)	2 (14,3)	16 (36,3)
Curativa N (%)	14 (46,7)	11(78,6)	25 (56,8)
Citoredução N (%)	1 (3,3)	0	1 (2,3)
Metástases N (%)	1 (3,3)	1 (7,1)	2 (4,6)
<b>Quimioterapia</b>			
Não N (%)	20 (66,8)	12 (85,7)	32 (72,7)
5-FU N (%)	1 (3,3)	0	1 (2,3)
Estreptozocina + 5-FU N (%)	3 (10)	2 (14,3)	5 (11,4)
epirubicina + cisplatina + 5-FU N (%)	1 (3,3)	0	1 (2,3)
Etoposido+carboplatina N (%)	3 (10)	0	3 (6,8)
Estreptozocina + 5-FU + adriamicina N (%)	1 (3,3)	0	1 (2,3)
Não especificada N (%)	1 (3,3)	0	1 (2,3)
<b>Análogos da somatostatina N (%)</b>	10 (33,3)	6 (42,9)	16 (36,4)
<b>Embolização N (%)</b>	1 (3,3)	0	1 (2,3)
<b>Radioterapia externa N (%)</b>	2 (6,7)	0	2 (4,5)

**Tabela 4**  
Tempo de sobrevida média dos TNEPs de acordo com diferentes parâmetros

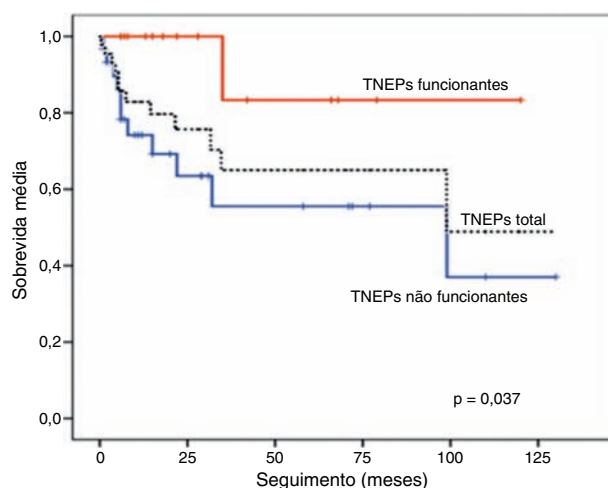
Tempo de sobrevida média (em meses)	p
<b>Sexo</b>	
Masculino: 75 ± 12	p = 0,219
Feminino: 95 ± 15	
<b>Apresentação clínica</b>	
Sintomáticos: 88 ± 12	p = 0,772
Incidentalomas: 80 ± 14	
<b>Funcionalidade tumoral</b>	
TNEPs não funcionantes: 72 ± 13	<b>p = 0,037</b>
TNEPs funcionantes: 106 ± 13	
<b>Diferenciação histológica</b>	
Bem diferenciados: 113 ± 9	<b>p = 0,001</b>
Mal diferenciados: 13 ± 6	
Diferenciação histológica incerta: 26 ± 11	
<b>N.º focos tumorais</b>	
Unifocalidade: 98 ± 11	p = 0,628
Multifocalidade: 66 ± 16	
<b>Angioinvasão</b>	
Presente: 51 ± 14	<b>p = 0,009</b>
Ausente: 114 ± 8	
<b>Doença locorregional</b>	
Sim: 56 ± 13	<b>p = 0,005</b>
Não: 123 ± 7	
<b>Metastização à distância</b>	
Sim: 50 ± 13	<b>p = 0,002</b>
Não: 123 ± 6	

O significado do negrito - para destacar os p estatisticamente significativos (p < 0,05).

## Discussão

Este estudo evidencia algumas particularidades já conhecidas dos TNEPs. São tumores heterogêneos, de apresentação habitualmente inespecífica, sendo o diagnóstico tardio e difícil, com o tempo médio entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico estimado em 32 meses neste trabalho.

O tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico dos TNEPs funcionantes foi superior ao dos não funcionantes. Uma explicação possível, é o facto dos sintomas associados à produção hormonal poderem ser inespecíficos, frustrantes ou indolentes, e portanto não imediatamente valorizados. Por outro lado, houve um caso de gastrinoma em contexto MEN-1 que demorou cerca de 20 anos até ser diagnosticado (doente com queixas dispépticas com resposta à terapêutica com inibidor da bomba de protões durante



**Figura 3.** Curvas de sobrevida dos TNEPs total, não funcionantes e funcionantes. \*sobrevida média dos TNEPs: amostra total, não funcionantes e funcionantes estimada em 85 (± 11), 72 (± 13) e 106 (± 13) meses, respetivamente.

20 anos, em que o diagnóstico de MEN-1 só se colocou na sequência do diagnóstico de hiperparatiroidismo primário). Este caso poderá justificar o elevado tempo médio de diagnóstico nos tumores funcionantes. Por sua vez, os não funcionantes são diagnosticados mais precocemente pelas maiores dimensões e extensão da doença locorregional, que condicionam queixas expressivas e facilitam a sua deteção pelos métodos de imagem e por vezes mesmo através do exame objetivo.

Dos 9 incidentalomas, 5 foram detetados no seguimento de patologias oncológicas: 2 carcinomas retais, um prostático, um renal e um vesical. Um dos casos neste subgrupo revelar-se-ia um insulinooma, não obstante não terem sido valorizadas antes queixas já sugestivas de hipoglicemia. A associação dos TNEPs com as neoplasias supramencionadas parece fortuita. Não só não foram descritas na literatura como não se enquadram nas associações clássicas correspondentes ao MEN-1, síndrome de Von Hippel Lindau, Neurofibromatose tipo 1 ou esclerose tuberosa.

A percentagem de incidentalomas neste estudo (20,5%), de uma forma geral, é inferior a números internacionais<sup>10,11</sup>. Admitem-se 2 explicações para este achado: por um lado tratar-se de uma casuística de um centro oncológico, e por outro, a subjetividade inerente ao conceito de incidentaloma (dependente da valorização das queixas).

Os exames que demonstraram maior sensibilidade diagnóstica foram a RM abdominal e a ecoendoscopia. A PET-FDG teve uma sensibilidade de 100%, mas importa referir que foi utilizada em apenas 3 casos, todos eles pouco diferenciados, não se podendo concluir que a sua sensibilidade seja sobreponível para as formas diferenciadas. A TC abdominal apresentou uma boa sensibilidade diagnóstica (90%), enquanto o octreoscan e a ecografia abdominal foram inferiores. Em termos de custo-benefício e acessibilidade dos exames, a TC abdominal apresenta-se como um excelente exame para investigar casos suspeitos de TNEPs, sobretudo não funcionantes. Já se a suspeita for de insulinoma, recomenda-se a ecoendoscopia que nesta série identificou 100% dos casos. De uma forma geral os dados da literatura revelam sensibilidades inferiores destes exames (na ordem dos 73-79% para a TC e RM)<sup>12,13</sup>.

A maioria dos TNEPs foram não funcionantes, surgiram no sexo masculino e em adultos na 5ª década de vida. Quanto às características histopatológicas, a maioria revelou-se bem diferenciada, unifocal, com uma proporção significativa de casos com angioinvasão, doença locorregional e metastização. Estes dados são concordantes com estudos internacionais, apesar dos números serem bastante variáveis<sup>3,4,14-19</sup>.

À luz da literatura atual, os índices proliferativos são úteis à caracterização, estadiamento e prognóstico dos TNEs, constituindo a base indispensável para a definição da estratégia terapêutica<sup>6</sup>. Por isso, são parâmetros que devem constar nos relatórios de anatomia patológica dos TNEs<sup>20</sup>. Nesta amostra foi evidente a correlação entre a agressividade dos TNEPs e os índices proliferativos, de acordo com dados já publicados<sup>3,4,21</sup>. De referir que existe um número significativo de casos cujos índices não foram pesquisados, especialmente nos mais antigos. Recentemente, sobretudo a partir de 2008, praticamente todos os relatórios incluíram estes parâmetros.

Quanto aos tratamentos oferecidos, contabilizou-se o cirúrgico com intenção curativa como o mais frequente. Em cerca de 36% dos casos não houve qualquer abordagem cirúrgica. Da análise de sobrevida verificou-se que os submetidos a cirurgia curativa apresentaram uma sobrevida superior ( $p < 0,05$ ). A cirurgia «curativa» é o tratamento com maior impacto prognóstico, oferecendo possibilidade de cura quando é possível a exérese tumoral completa. Por outro lado, os doentes com critérios de ressecabilidade e portanto submetidos a cirurgia curativa são habitualmente diagnosticados em fases mais precoces, nomeadamente, sem metastização sistémica, e que por si só favorece imediatamente o prognóstico.

A análise comparativa entre não funcionantes e funcionantes, revelou os primeiros com menor número de casos bem diferenciados, maior diâmetro (5,4 vs 2,9 cm), maior frequência de angioinvasão, doença locorregional e metastização à distância (70% dos TNEPs não funcionantes tinham metastização à distância à apresentação) índices proliferativos mais elevados e diagnóstico em estádios mais avançados (os TNEPs não funcionantes apresentaram-se maioritariamente como T3N1M1). Consequentemente, a sua sobrevida foi inferior quando comparada com a dos funcionantes (72 vs 106 meses;  $p = 0,037$ ). Salienta-se que a presença de metástases à distância, nomeadamente a nível hepático, é considerada por alguns autores o fator de prognóstico mais importante, e o tamanho tumoral particularmente importante para o seu desenvolvimento<sup>9</sup>.

Nesta amostra, os TNEPs não funcionantes comportaram-se com maior agressividade e consequentemente pior prognóstico, como alguns estudos sugerem<sup>3,14,15</sup>, embora não confirmado por outros<sup>22</sup>. Tal pode dever-se ao diagnóstico tardio, em fases mais avançadas de doença, dado não se associarem a excesso de produção hormonal e/ou às manifestações clínicas serem inespecíficas. Em alternativa, a própria biologia tumoral poderá ser mais agressiva, atendendo aos valores mais elevados dos índices proliferativos e há maior frequência de critérios histológicos de risco

(diferenciação histológica; angioinvasão; disseminação locorregional) no grupo dos TNEPs não funcionantes.

De referir ainda que o grupo dos TNEPs funcionantes é muito heterogêneo, sob os mais diversos aspetos inclusive quanto à agressividade biológica, e que habitualmente os insulinomas apresentam um prognóstico mais favorável do que outros TNEPs funcionantes, como por exemplo os gastrinomas. Neste estudo, como a população de TNEPs funcionantes era maioritariamente composta por insulinomas (apenas 3 gastrinomas), este aspeto pode limitar as comparações entre estes grupos e conferir melhor prognóstico aos TNEPs funcionantes. Mais uma vez, de uma forma geral, estes dados estão em consonância com alguma literatura<sup>3,4,14,15</sup>.

Por último analisaram-se alguns parâmetros como fatores de prognóstico (figs. 2 e 3; tabela 4), salientando-se com significado estatístico: índices proliferativos, diferenciação histológica, presença de angioinvasão, doença locorregional e metastização. Os TNEPs não funcionantes, por si só implicam pior prognóstico, dado reunirem mais frequentemente características que implicam curso de doença mais desfavorável, como discutido anteriormente.

Mais estudos nesta área são necessários para melhor conhecer as características deste grupo de patologias e evoluir no sentido do diagnóstico e tratamento mais precoces<sup>2,3,8,23</sup>.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:1-12.
- Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumour: A 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of literature. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:36-42.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19:1727-33.
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr-Relat Cancer*. 2008;15:409-27.
- Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsniwsky P. ENETS 2011 consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinol*. 2012;95(2):67-178.
- Bosman FT. WHO classification of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder W, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449:395-401.
- Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004;53:549-53.
- Muniraj T, Vignesh S, Shetty S, Thiruvengadam S, Aslanian HR. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Dis Mon*. 2013;59:5-19.
- Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2932-6.
- Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: A perspective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1421-9.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinol*. 2012;95:120-34.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi M, de Herder W, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinol*. 2012;95:98-119.
- Legaspi A, Brennan MF. Management of islet cell carcinoma. *Surg*. 1988;104:1018-23.
- Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Santini D, Nori F, et al. Endocrine pancreatic tumors: Factors correlated with survival. *Ann Oncol*. 2005;16:1806-10.
- Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut*. 1998;43:422-7.
- Pape UF, Bohmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the

- gastroenteropancreatic tract in a German Referral Center. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1014:222-33.
18. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate grade groups. *J Clin Oncol.* 2002;20:2633-42.
  19. House MG, Cameron JL, Lillemoe KD, Schulick RD, Choti MA, Hansel DE, et al. Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:138-45.
  20. Lopes JM, Bugalho MJ, Santos AP, Moreira A, Bastos A, Coelho C, et al. Requisitos mínimos para um relatório de anatomia patológica de tumores neuroendócrinos - Recomendações do Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2010;2:7-8.
  21. Hamilton NA, Liu T, Cavatiao A, Mawad K, Chen L, Strasberg SS, et al. Ki-67 predicts disease recurrence and poor prognosis in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surg.* 2012;152(1):107-13.
  22. Hans J, Kim M, Moon S, Park SJ, Park H, Lee SS, et al. Clinical characteristics and malignant predictive factors of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53(2):98-105.
  23. Stoica-Mustafa E, Pechianu C, Iorgescu A, Hortopan M, Dima SO, Tomulescu V, et al. Pathological characteristics and clinical specifications in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A study of 68 cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(2):351-5.



## Artigo original

## Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo 2 – estudo piloto em Portugal

Romeu Mendes<sup>a,\*</sup>, Edmundo Dias<sup>a,b</sup>, Artur Gama<sup>a,b</sup>, Miguel Castelo-Branco<sup>a,b</sup>  
e José Luís Themudo-Barata<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>b</sup> Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 22 de março de 2012

Aceite a 23 de maio de 2012

On-line a 19 de julho de 2013

#### Palavras-chave:

Exercício

Atividade motora

Diabetes mellitus tipo 2

Estilo de vida sedentário

Comportamento de redução de risco

### R E S U M O

**Objetivos:** Caracterizar a prática de exercício físico e os níveis de atividade física (AF) habitual de doentes com diabetes tipo 2 e analisar a influência da prática de exercício e de alguns fatores sociodemográficos como a idade, género, meio habitacional e situação profissional na *AF Habitual* e nas suas componentes. **Tipo de estudo:** Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico.

**Local:** Consulta de Diabetologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal.

**População:** Cento e um doentes com diabetes tipo 2 seguidos em consulta hospitalar de diabetologia.

**Métodos:** Durante entrevista clínica foram aplicados o *International Physical Activity Questionnaire* e um questionário sobre hábitos de exercício e suas principais características.

**Resultados:** A prevalência de prática de exercício regular era de 40,59%. Apenas 2,44% dos praticantes referiram praticar uma combinação de exercício aeróbio e exercício resistido. Quanto à avaliação dos níveis de *AF Habitual*, 34,65% apresentavam um nível *baixo*, 43,56% apresentavam um nível *moderado* e 21,78% apresentavam um nível *elevado*. Não foram identificadas diferenças significativas na *AF Habitual* entre praticantes e não praticantes de exercício. Foi observada uma correlação negativa e significativa entre a *Idade* e a *AF Habitual* e entre a *Idade* e a *AF Vida Diária*. Foram identificadas diferenças significativas na *AF Habitual* entre habitantes do meio rural e habitantes do meio urbano e diferenças significativas na *AF Habitual* e na *AF Vida Diária* entre indivíduos profissionalmente ativos e não ativos.

**Conclusões:** A prevalência de prática de exercício e os níveis de *AF Habitual* dos doentes com diabetes tipo 2 portugueses são claramente insuficientes. Praticar exercício não é sinónimo de ter uma *AF Habitual* minimamente saudável. O avançar da idade, habitar em meio urbano e perder a atividade profissional parecem ser fatores de risco para um estilo de vida sedentário e importantes alvos de intervenção.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier Espanha, S.L. Todos os direitos reservados.

### Exercise practice and habitual physical activity levels in patients with type 2 diabetes: A pilot study in Portugal

#### A B S T R A C T

**Objectives:** To characterize exercise practice and levels of habitual physical activity (PA) of patients with type 2 diabetes and examine the influence of exercise practice and sociodemographic factors such as age, gender, residential area and employment status in *Habitual PA* and its components.

**Type of Study:** Observational, cross-sectional, descriptive and analytical study.

**Local:** Cova da Beira Hospital Centre, Diabetology Consultation, Covilhã, Portugal.

**Population:** One hundred and one patients with type 2 diabetes followed in hospital diabetology consultation.

**Methods:** *International Physical Activity Questionnaire* and a questionnaire about exercise habits and its main characteristics were applied during clinical interview.

**Results:** The prevalence of regular exercise practice was 40.59%. Only 2.44% of the practitioners reported practicing a combination of aerobic exercise and resistance exercise. When evaluating *Habitual PA* levels, 34.65% had a *low* level, 43.56% had a *moderate* level and 21.78% had a *high* level. No significant differences

#### Keywords:

Exercise

Motor activity

Type 2 diabetes mellitus

Sedentary lifestyle

Risk reduction behaviour

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rmendes@utad.pt (R. Mendes).

were identified in *Habitual PA* between practitioners and non-practitioners of exercise. It was observed a significant negative correlation between *Age* and *Habitual PA* and between *Age* and *Daily Life PA*. Significant differences were identified in *Habitual PA* between rural and urban residents and significant differences in *Habitual PA* and *Daily Life PA* between professionally active and non-active individuals.

**Conclusions:** Prevalence of exercise practice and *Habitual PA* levels of portuguese patients with type 2 diabetes are far from sufficient. Practicing exercise is not synonym of having a minimally healthy *Habitual PA*. Ageing, living in urban areas and the loss of professional activity appear to be risk factors for a sedentary lifestyle and important intervention targets.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A atividade física (AF) é considerada uma ferramenta terapêutica fundamental para atingir o controlo metabólico e reduzir o risco cardiovascular dos doentes com diabetes tipo 2<sup>1–3</sup>. As organizações internacionais<sup>4,5</sup> sugerem um mínimo de 150 minutos por semana de exercício aeróbio de intensidade moderada a vigorosa, complementados por um mínimo de 2 sessões semanais de exercício resistido. Os indivíduos com diabetes tipo 2 são ainda encorajados a aumentarem a AF inerente às atividades da vida diária para obterem benefícios adicionais na sua saúde<sup>2,4</sup>. A AF pode ser definida como qualquer movimento do corpo humano produzido pelo músculo-esquelético que resulta num aumento do dispêndio energético (DE).<sup>6</sup> Todos nós realizamos AF para desenvolver as atividades relacionadas com a vida diária (ocupação profissional, tarefas domésticas, deslocações, agricultura, jardinagem, etc.) e para praticar exercício. A AF realizada regularmente por um dado sujeito pode ser considerada como a sua *AF Habitual*. O exercício físico é assim um subtipo de AF, que é planeada, estruturada, repetitiva e tem por objetivo melhorar ou manter a aptidão física e a saúde<sup>6–8</sup>. O exercício aeróbio refere-se aos exercícios que mobilizam os grandes grupos musculares de forma rítmica e durante longos períodos de tempo, como na marcha, corrida, natação ou ciclismo<sup>7,9</sup>. O exercício resistido refere-se aos exercícios durante os quais o músculo-esquelético produz movimento contra uma força aplicada ou carga externa<sup>7</sup>. Pode ser realizado em máquinas de resistência, com pesos livres, bandas elásticas, na água ou com o peso do próprio corpo<sup>9</sup>. Níveis mais elevados de *AF Habitual* estão associados a uma menor prevalência de doenças crónicas não transmissíveis como a diabetes tipo 2, hipertensão, doença das artérias coronárias, cancro da mama, cancro do cólon e depressão<sup>10–12</sup>. Em doentes com diabetes tipo 2, níveis superiores de *AF Habitual* estão também associados a um menor risco de mortalidade<sup>13</sup> e a despesas inferiores com serviços médicos e consumo de medicamentos<sup>14</sup>, reduzindo assim a despesa dos sistemas de saúde. A avaliação dos hábitos de exercício e da *AF Habitual* da população, além da análise dos fatores sociodemográficos com potencial influência, parecem ser fundamentais para podermos identificar subpopulações em risco de sedentarismo e direcionar as medidas de intervenção<sup>15,16</sup>. Dados sobre a prevalência da prática de exercício e dos níveis de *AF Habitual* dos doentes com diabetes tipo 2 são escassos em Portugal.

Este estudo tem por objetivos: 1) caracterizar a prática de exercício e os níveis de *AF Habitual* de um grupo de doentes com diabetes tipo 2; 2) analisar a influência da prática de exercício na *AF Habitual*; 3) analisar a influência de alguns fatores sociodemográficos como a idade, género, meio habitacional e situação profissional na *AF Habitual* e nas suas componentes.

## Métodos

### Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico. Foi realizada uma análise descritiva da prática de exercício e dos níveis

**Tabela 1**

Características da amostra

Variável	Média ± DP
Idade (anos)	65,96 ± 9,34
Duração da diabetes (anos)	17,44 ± 9,55
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29,69 ± 5,38
Perímetro da cintura Mulheres (cm)	113,33 ± 11,43
Perímetro da cintura Homens (cm)	106,29 ± 12,21
Hemoglobina glicada (%)	8,74 ± 1,57
Glicemia plasmática jejum (mg/dl)	174,23 ± 64,75

de *AF Habitual* e uma análise analítica da influência das variáveis *Prática de Exercício* (praticantes vs. não praticantes), *Idade*, *Género* (feminino vs. masculino), *Meio Habitacional* (rural vs. urbano) e *Situação Profissional* (ativo vs. não ativo).

### Amostra

Cento e um indivíduos com diabetes tipo 2 seguidos na Consulta de Diabetologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (Covilhã, Portugal) foram entrevistados, aquando de consulta presencial entre janeiro e fevereiro de 2011. A amostra foi constituída por 55 mulheres e 46 homens com as características descritas na tabela 1.

Não foram entrevistados indivíduos que utilizavam meios auxiliares de marcha (N = 4; bengalas, muletas, andarilhos ou cadeiras de rodas), que referiram ter estado doentes ou internados na última semana (N = 3) ou indivíduos institucionalizados (N = 2). Todos os sujeitos estavam polimedicados, incluindo 23,8% com antidiabéticos orais, 5,9% com insulina e 70,3% com uma combinação de antidiabéticos orais + insulina. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira, de acordo com a declaração de Helsínquia<sup>17</sup>. Todos os indivíduos foram informados sobre os objetivos do trabalho e assinaram um consentimento livre e informado sobre a utilização dos dados recolhidos.

### Procedimentos

Os sujeitos foram questionados quanto aos seus hábitos de exercício regular (definido como praticado pelo menos uma vez por semana) e quanto ao tipo, modo, frequência semanal, duração e intensidade do exercício. A *AF Habitual* foi avaliada através do *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*<sup>18</sup>, um instrumento que mede o DE em MET-min/semana. Um MET corresponde a 3,5 ml/kg/min de oxigénio consumido<sup>19</sup>. Foi utilizada a versão curta deste instrumento, administrado por entrevista, que mede a *AF Habitual* referente aos últimos 7 dias. Neste questionário os sujeitos são inquiridos sobre toda a AF de intensidade vigorosa, AF de intensidade moderada e sobre os hábitos de marcha, quer sejam inerentes às atividades da vida diária – *AF Vida Diária* (atividades profissionais, atividades domésticas, jardinagem, agricultura, deslocações, etc.) – ou AF organizada e estruturada – *Exercício*, tendo como referência a última semana. Os resultados deste instrumento permitem a classificação da *AF Habitual* em 3 níveis: *baixo*, *moderado* e *elevado*. O protocolo de pontuação que permite a classificação dos vários

**Tabela 2**Resultados do Independent-Samples Mann-Whitney U Test na análise da *AF Habitual* e da *AF Vida Diária* de acordo com a variável *Prática de Exercício*

	Praticantes	Não praticantes	p
<i>AF Habitual</i> (MET-min/semana)	N = 41 Mean Rank = 56,00	N = 60 Mean Rank = 47,58	0,156
<i>AF Vida Diária</i> (MET-min/semana)	N = 41 Mean Rank = 43,95	N = 60 Mean Rank = 55,82	0,045*

AF: atividade física.

\* Valor estatisticamente significativo.

níveis da AF está descrito e disponível em <http://www.ipaq.ki.se>. O nível *moderado* integra o cumprimento das recomendações mínimas de AF para a saúde pública (mínimo de 30 minutos de atividade física de intensidade moderada em 5 dias da semana, um mínimo de 20 minutos de atividade física de intensidade vigorosa em 3 dias da semana ou uma combinação de ambas)<sup>10</sup>. Apesar de não fazer parte do objetivo da versão curta deste instrumento, a partir das respostas e da pontuação atribuída a cada tipo de atividade é possível determinar o DE da *AF Vida Diária* e o DE do *Exercício*, uma vez que:

$$AF\ Habitual = AF\ Vida\ Diária + Exercício$$

Foram ainda recolhidos alguns dados sociodemográficos como o meio habitacional (rural ou urbano) e a situação profissional (ativo ou não ativo).

#### Tratamento dos dados

Os dados foram analisados com o software PASW® Statistics 18 para Windows®. A normalidade das variáveis analisadas foi testada através do *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Os resultados da análise descritiva dos hábitos de exercício regular são apresentados em Média ± Desvio Padrão. Os resultados da *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* são apresentados em Mediana (amplitude interquartil). Para estudar a influência da variável *Prática de Exercício* na *AF Habitual* e na *AF Vida Diária* compararam-se as distribuições de praticantes e não praticantes de exercício através do *Independent-Samples Mann-Whitney U Test*. Para análise da associação entre a variável *Idade* e a *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* foi utilizado o teste de correlação de *Spearman*. Para estudar a influência das variáveis *Gênero*, *Meio Habitacional* e *Situação Profissional* na *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* compararam-se as distribuições de homens e mulheres, meio rural e meio urbano e profissionalmente ativos e não ativos, através do *Independent-Samples Mann-Whitney U Test*.

#### Resultados

Dos 101 sujeitos entrevistados, 40,59% referiram praticar exercício de forma regular. Quanto à prática por *Gênero*, 39,13% dos homens e 41,82% das mulheres referiram praticar exercício. Dos praticantes de exercício, 95,12% referiram praticar apenas exercício aeróbico, 2,44% referiram realizar apenas exercício resistido e 2,44% referiram praticar uma combinação de exercício aeróbico e exercício resistido. Em média, os praticantes de exercício aeróbico realizavam 244,55 ± 169,94 minutos de exercício aeróbico por semana, distribuídos por uma frequência de 4,72 ± 1,81 vezes e por uma duração de 53,55 ± 32,64 minutos. O modo de exercício aeróbico mais praticado era a marcha (97,50%). Os praticantes de exercício resistido realizavam em média 255,00 ± 63,64 minutos de exercício resistido por semana, distribuídos por uma frequência de 4,50 ± 0,71 vezes e por uma duração de 56,50 ± 4,95 minutos. As variáveis *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* apresentaram uma distribuição assimétrica (*One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), com valores de mediana 1050,00 (2880,00-448,50), 657,00 (2076,00-132,50) e 0,00 (594,00-0,00) MET-min/semana, respetivamente. Quanto à avaliação dos níveis de *AF Habitual*,

**Tabela 3**Resultados da correlação de *Spearman* entre a variável *Idade* e a *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício*

	<i>Idade</i>
<i>AF Habitual</i> (MET-min/semana)	
Coeficiente de correlação	-0,328
p	0,001*
N	101
<i>AF Vida Diária</i> (MET-min/semana)	
Coeficiente de correlação	-0,368
p	< 0,001*
N	101
<i>Exercício</i> (MET-min/semana)	
Coeficiente de correlação	-0,027
p	0,788
N	101

AF: atividade física.

\* Valor estatisticamente significativo.

34,65% apresentavam um nível *baixo*, 43,56% apresentavam um nível *moderado* e 21,78% apresentavam um nível *elevado*. Foi encontrada uma prevalência de prática de exercício de 25,70%, 59,10% e 27,30% nos sujeitos com nível de *AF Habitual* classificado como *baixo*, *moderado* e *elevado*, respetivamente. Na análise da variável *Prática de Exercício*, o *Independent-Samples Mann-Whitney U Test* identificou diferenças estatisticamente significativas na *AF Vida Diária* entre praticantes e não praticantes de exercício (tabela 2).

Foi observado um coeficiente de correlação de *Spearman* negativo e significativo entre a *Idade* e a *AF Habitual* e entre a *Idade* e a *AF Vida Diária*, embora a associação entre as variáveis seja baixa (tabela 3). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição da *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* de acordo com a variável *Gênero* (feminino vs. masculino; tabela 4). Na análise da variável *Meio Habitacional*, o *Independent-Samples Mann-Whitney U Test* identificou diferenças estatisticamente significativas na *AF Habitual* entre habitantes do meio rural e habitantes do meio urbano (tabela 5). Na análise da variável *Situação Profissional*, o *Independent-Samples Mann-Whitney U Test* identificou diferenças estatisticamente significativas na *AF Habitual* e na *AF Vida Diária* entre indivíduos profissionalmente ativos e não ativos (tabela 6).

#### Discussão

Este estudo teve por objetivo caracterizar a prática de exercício e os níveis de *AF Habitual* de um grupo de doentes com diabetes tipo 2. Foi também estudada a influência da variável *Prática de Exercício* e de alguns fatores sociodemográficos como a *Idade*, *Gênero*, *Meio Habitacional* e *Situação Profissional* na *AF Habitual* e nas suas duas principais componentes: *AF Vida Diária* e *Exercício*. Foi utilizada uma amostra de 101 doentes com diabetes tipo 2, de ambos os géneros, que revelaram ter o perfil etário e antropométrico típico deste tipo de população<sup>20</sup>: doentes envelhecidos e com excesso de peso, especialmente abdominal. As entrevistas foram todas realizadas na mesma estação do ano (inverno) de forma a evitar o enviesamento dos resultados da prática de exercício e da



**Tabela 4**  
Resultados do Independent-Samples Mann-Whitney U Test na análise da *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* de acordo com a variável *Género*

	Feminino	Masculino	p
<i>AF Habitual</i> (MET-min/semana)	N = 55 Mean Rank = 45,90	N = 46 Mean Rank = 57,10	0,056
<i>AF Vida Diária</i> (MET-min/semana)	N = 55 Mean Rank = 48,40	N = 46 Mean Rank = 54,11	0,327
<i>Exercício</i> (MET-min/semana)	N = 55 Mean Rank = 51,29	N = 46 Mean Rank = 50,65	0,902

AF: atividade física.

**Tabela 5**  
Resultados do Independent-Samples Mann-Whitney U Test na análise da *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* de acordo com a variável *Meio Habitacional*

	Meio Rural	Meio Urbano	p
<i>AF Habitual</i> (MET-min/semana)	N = 61 Mean Rank = 56,20	N = 40 Mean Rank = 43,06	0,027*
<i>AF Vida Diária</i> (MET-min/semana)	N = 61 Mean Rank = 55,09	N = 40 Mean Rank = 44,76	0,082
<i>Exercício</i> (MET-min/semana)	N = 61 Mean Rank = 50,17	N = 40 Mean Rank = 52,26	0,693

AF: atividade física.

\* Valor estatisticamente significativo.

*AF Habitual* pela variação das condições climáticas<sup>21</sup>. Os resultados deste estudo revelaram uma prevalência de prática de exercício regular de apenas 40,59% (39,13% dos homens e 41,82% das mulheres) entre os doentes com diabetes tipo 2. Contudo, este valor é claramente superior à prevalência de prática de exercício regular da população portuguesa (23%)<sup>22</sup>. Tal facto parece refletir uma maior consciencialização da população diabética para a importância da prática de exercício em relação à população geral<sup>23</sup>. Apenas temos conhecimento de um estudo em Portugal que analisou a prática de exercício em doentes com diabetes tipo 2. Gonçalves & Gimenez<sup>24</sup>, em 2005, caracterizaram a prática de exercício de 605 diabéticos seguidos em dois centros de saúde através de um questionário telefónico. A percentagem de indivíduos que afirmaram realizar exercício de forma regular foi de 39%. Esta prevalência é muito semelhante à encontrada pelo nosso estudo (40,59%). Nos últimos anos vários esforços têm sido feitos, em Portugal, no sentido de promover o exercício físico na população geral<sup>25</sup> e na população diabética<sup>26</sup> através de políticas de saúde. No entanto, a prevalência da prática de exercício nos doentes com diabetes tipo 2 não se parece ter alterado. Estudos realizados noutros países<sup>27,28</sup> relataram prevalências entre 29,70% a 57,4% de prática de exercício na população com diabetes tipo 2. Quanto ao tipo de exercício, o nosso estudo demonstrou que a esmagadora maioria dos indivíduos praticantes revelou praticar exercício aeróbio de forma isolada, sendo a marcha o modo de eleição. No entanto, apenas um sujeito referiu praticar uma combinação de exercício aeróbio e exercício resistido, tal como o recomendado pelas organizações internacionais<sup>4,5</sup>. Os praticantes de exercício aeróbio realizavam 244,55 ± 169,94 minutos de exercício aeróbio por semana, distribuídos por uma frequência de 4,72 ± 1,81 vezes. Este volume é muito superior à recomendação mínima de exercício aeróbio para

a população diabética (150 minutos por semana distribuídos por um mínimo de 3 dias)<sup>4,5</sup>. Seria importante que os sujeitos dedicassem parte do tempo de prática de exercício aeróbio à prática de exercício resistido. Outros estudos que analisaram o exercício praticado por doentes com diabetes tipo 2 também demonstraram a prática quase exclusiva de exercício aeróbio, especialmente de marcha<sup>24,27,29</sup>. A marcha parece ser o modo de exercício mais popular na promoção da saúde pública e no controlo da diabetes tipo 2, dado o seu baixo custo, necessidade de poucas infraestruturas e recursos materiais, flexibilidade de horários de prática, facilidade de prescrição e monitorização, raras contra-indicações e efeito metabólico imediato<sup>30-33</sup>. O exercício resistido tem adquirido nos últimos anos uma importância crescente na prevenção e controlo das principais doenças crónicas<sup>9,34,35</sup>, nomeadamente na diabetes tipo 2<sup>4,36,37</sup>. No entanto, a sua promoção e prescrição reveste-se de dificuldades por estar tradicionalmente associado à utilização de equipamentos complexos de resistência<sup>38</sup>. É possível encontrar na literatura nacional a descrição de um programa de exercício direcionado para diabéticos tipo 2 de elevada aplicabilidade e de acordo com as recomendações internacionais, com exercícios resistidos realizados com o peso do próprio corpo e materiais de baixo custo<sup>39</sup>. Foi também objetivo deste estudo caracterizar os níveis de *AF Habitual* dos indivíduos da amostra. Para tal foi utilizado o *IPAQ*, um instrumento internacional, validado para a população portuguesa<sup>18</sup> e amplamente utilizado na população diabética em vários países<sup>16,23,27,29,40,41</sup>. A versão curta deste instrumento foi administrada por entrevista, sempre pelo mesmo entrevistador, devido à heterogeneidade do nível de literacia da amostra estudada. Os exemplos dos vários tipos de atividades descritas ao longo do questionário foram adaptados ao contexto socioeconómico e cultural de cada indivíduo de forma a evitar o enviesamento dos resultados.

**Tabela 6**  
Resultados do Independent-Samples Mann-Whitney U Test na análise da *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* de acordo com a variável *Situação Profissional*

	Ativo	Não ativo	p
<i>AF Habitual</i> (MET-min/semana)	N = 21 Mean Rank = 70,43	N = 80 Mean Rank = 45,90	0,001*
<i>AF Vida Diária</i> (MET-min/semana)	N = 21 Mean Rank = 74,10	N = 80 Mean Rank = 44,94	< 0,001*
<i>Exercício</i> (MET-min/semana)	N = 21 Mean Rank = 47,74	N = 80 Mean Rank = 51,86	0,519

AF: atividade física.

\* Valor estatisticamente significativo.

Os resultados demonstraram que 34,65% da amostra apresentava um nível *baixo*, 43,56% apresentava um nível *moderado* e 21,78% apresentava um nível *elevado* de *AF Habitual*. Ou seja, através dos níveis de *AF Habitual* podemos considerar que 65,34% da amostra era fisicamente ativa (nível *moderado* + nível *elevado*). Estes resultados são discrepantes com os resultados da análise da prática de exercício, onde apenas 40,59% da amostra revelou ser ativa. Uma análise mais profunda aos nossos dados revelou que 25,70% dos indivíduos com um nível *baixo* de *AF Habitual* referiram praticar exercício de forma regular e 72,70% dos indivíduos com um nível *elevado* de *AF Habitual* referiram não praticar exercício. Estes dados sugerem que, nesta população, praticar exercício não é sinónimo de ter uma *AF Habitual* minimamente saudável e que a avaliação da *AF Habitual* parece ser mais importante do que a simples avaliação da *Prática de Exercício*. Em Portugal apenas temos conhecimento de um estudo<sup>42</sup> que avaliou a *AF Habitual* de um grupo de doentes com diabetes tipo 2 (N = 16; 49,8 ± 9,8 anos de idade) também em meio hospitalar, embora com outro questionário (*Questionário de Baecke Modificado*). Porém, os níveis de *AF Habitual* foram classificados pelos autores de *muito baixos*. Estão disponíveis na literatura vários estudos internacionais que avaliaram a *AF Habitual* de indivíduos com diabetes tipo 2 utilizando o *IPAQ*<sup>16,23,27,29,40</sup>. No entanto, a percentagem de sujeitos que apresentou um nível de *AF Habitual moderado* ou *elevado* (sujeitos fisicamente ativos) oscilou entre os 69,30%<sup>27</sup> e os 87,10%<sup>29</sup>, uma faixa de valores superiores ao verificado no nosso estudo (65,34%). Também Duarte et al.<sup>27</sup> relataram uma discrepância entre a *AF Habitual* e a *Prática de Exercício* dos indivíduos com diabetes tipo 2. Tal como no nosso estudo, os autores realçam que existiram sujeitos com um nível de *AF Habitual baixo* que referiram praticar exercício regular e que, por outro lado, sujeitos com um nível de *AF Habitual elevado* referiram não praticar exercício. O *International Prevalence Study on Physical Activity*<sup>15</sup>, também realizado em Portugal utilizando o *IPAQ*, mas na população geral (40-65 anos), revelou que 26,20% da amostra portuguesa apresentou um nível *baixo*, 28,50% apresentou um nível *moderado* e 45,30% apresentou um nível *elevado* de *AF Habitual*. Este estudo apresentou, assim, uma população ativa (nível de *AF Habitual moderado* ou *elevado*) de 73,80%, valor também superior ao verificado no nosso estudo. Apesar da nossa amostra de diabéticos tipo 2 ter apresentado uma prevalência de prática de exercício regular superior à prevalência da população portuguesa (40,59% vs. 23%) apresentou níveis de *AF Habitual* inferiores (65,34% vs. 73,80%). Decidimos, assim, aprofundar a relação entre a *Prática de Exercício* e *AF Habitual*. Através dos dados do questionário utilizado, a *AF Habitual* foi decomposta em duas variáveis – *AF Vida Diária* e *Exercício* – de forma a podermos estudar a influência da *Prática de Exercício* quer na *AF Habitual* quer na *AF Vida Diária*. A distribuição assimétrica da *AF Habitual* medida pelo *IPAQ* encontrada neste estudo foi também encontrada noutros trabalhos<sup>16,18,40,41</sup>, justificando, assim, o uso de testes estatísticos não paramétricos. Os resultados evidenciaram não existirem diferenças significativas na *AF Habitual* entre praticantes e não praticantes de exercício, o que demonstra, tal como discutido anteriormente, que o praticar exercício de forma regular não significa ter uma *AF Habitual* mais elevada. Os resultados revelaram ainda que os indivíduos que praticavam exercício possuíam uma *AF Vida Diária* significativamente inferior aos indivíduos que não praticam exercício. Estes resultados podem ter duas interpretações: 1) praticar exercício pode estar associado a uma redução da *AF Vida Diária*, ou seja, pode ocorrer uma autorrestricção das atividades da vida diária associada ao exercício; 2) os indivíduos com um estilo de vida sedentário procuram mais o exercício físico como meio de equilibrar a sua *AF Habitual*. Não encontramos na literatura estudos que reportem e discutam resultados semelhantes e o desenho transversal deste estudo não permite o estabelecimento concreto de uma relação de causalidade entre estas duas variáveis. São necessários estudos experimentais e longitudinais

para esclarecer esta questão. A análise da influência da *Idade* na *AF Habitual*, *AF Vida Diária* e *Exercício* demonstrou que existe uma associação negativa e significativa entre a *Idade* e a *AF Habitual* e a *AF Vida Diária*. Estes resultados sugerem que, tal como está descrito na literatura<sup>15,43,44</sup>, com o avançar da idade verifica-se uma diminuição da *AF Habitual*, que nesta amostra parece ter ocorrido devido à diminuição das atividades da vida diária. Estudos em doentes com diabetes tipo 2<sup>23,29,45,46</sup> também suportam os nossos resultados. O estudo da influência do *Género* revelou que este não parece ter influenciado de forma significativa a *AF Habitual*, nem a *AF Vida Diária*, nem o *Exercício*. No entanto, embora de forma não significativa ( $p=0,056$ ), mas do nosso ponto de vista clinicamente relevante, o género feminino apresentava uma *AF Habitual* inferior ao masculino. Os estudos de Adeniyi et al.<sup>23</sup> e Zhao et al.<sup>45</sup> observaram níveis de *AF Habitual* significativamente inferiores nas mulheres com diabetes tipo 2, enquanto outros estudos<sup>16,46,47</sup> não verificaram diferenças significativas. Por outro lado, os dados do *International Prevalence Study on Physical Activity*<sup>15</sup> demonstraram que a população feminina portuguesa apresentava níveis de *AF Habitual* superiores à população masculina. A análise da influência do *Meio Habitacional* demonstrou que os habitantes do meio rural possuíam uma *AF Habitual* significativamente superior aos habitantes do meio urbano. Estas diferenças parecem ser explicadas por uma maior *AF Vida Diária* dos habitantes em meio rural em relação aos habitantes em meio urbano (embora de forma não significativa;  $p=0,082$ ). O tempo dedicado a cuidar das hortas e jardins referido pelos habitantes do meio rural, assim como deslocações a pé para os locais de culto religioso, estabelecimentos comerciais e sociais, casas vizinhas e locais de trabalho, podem contribuir para esta diferença. Outros estudos realizados em Portugal<sup>48,49</sup> e noutros países<sup>50</sup>, embora na população geral, também encontram níveis de *AF* significativamente superiores nos habitantes do meio rural. O estudo da influência da *Situação Profissional* identificou diferenças significativas na *AF Habitual* e na *AF Vida Diária* entre os indivíduos profissionalmente ativos e não ativos. Os sujeitos profissionalmente ativos apresentavam uma *AF Habitual* significativamente mais elevada do que os sujeitos não ativos devido a uma *AF Vida Diária* significativamente superior. Apesar de não encontrarmos estudos na população diabética com este tipo de análise, vários estudos na população geral<sup>51-54</sup> relataram uma diminuição da *AF Habitual* com a perda da atividade profissional, especialmente pela diminuição da *AF* inerente às atividades laborais e às deslocações para o emprego. Parece haver uma lacuna na literatura sobre a influência de algumas variáveis sociodemográficas, como o *Meio Habitacional* e a *Situação Profissional*, nos níveis de *AF Habitual* da população com diabetes tipo 2. Uma vez que a *AF* de uma forma geral e o exercício em particular são recomendados como uma estratégia fundamental no controlo da diabetes tipo 2 e das comorbidades associadas<sup>1-5</sup>, a nossa amostra apresentou prevalências de prática de exercício e níveis de *AF Habitual* ainda longe do recomendado, especialmente no que diz respeito ao exercício resistido. São necessárias medidas efetivas de promoção do exercício e da *AF* em toda a população, com atenção particular nas crianças e jovens<sup>11,55</sup>, de forma a criarem-se hábitos culturais que a médio e a longo prazo se estenderão a todas as faixas etárias e naturalmente à população diabética. Estratégias a curto prazo para aumentar a *AF* dos doentes com diabetes tipo 2 passam por proporcionar mais informações sobre os seus benefícios, aconselhar a integração da *AF* nas atividades da vida diária (uso das escadas em detrimento do elevador, as deslocações a pé, os passatempos ativos como a jardinagem e o bricolage, realização das tarefas domésticas, etc.), prescrever exercício físico de forma efetiva (adaptado às complicações e contra-indicações de cada indivíduo) e pela criação de programas comunitários de exercício<sup>39</sup>. Parece ser também importante estudar as barreiras à prática de exercício nesta população, de forma a podermos adequar as medidas de intervenção. Este é o primeiro

estudo conhecido em Portugal que avalia a prática de exercício e os níveis de *AF Habitual* da população com diabetes tipo 2 de forma integrada e que analisa os fatores sociodemográficos com potencial influência. Os nossos resultados têm implicações para a prática clínica e para a promoção da saúde pública. Estes dados podem ajudar os profissionais de saúde a identificarem os doentes com diabetes tipo 2 com maior risco de sedentarismo e a direcionarem o seu aconselhamento sobre AF. O nosso estudo apresenta, no entanto, algumas limitações: 1) o recrutamento de doentes com diabetes tipo 2 numa cidade do interior do país e em meio hospitalar pode não ser representativo dos diabéticos tipo 2 portugueses; 2) a prática de exercício e *AF Habitual* podem estar sobrestimadas, quer pelas limitações da utilização de questionários<sup>56</sup> quer pelo interesse dos diabéticos em demonstrarem o cumprimento das recomendações para o controlo da doença; 3) as condições atmosféricas adversas típicas dos meses de inverno (janeiro e fevereiro) podem ter tido uma influência negativa na prática de exercício e *AF Habitual* reportada durante a recolha de dados;<sup>21</sup> 4) a falta de estudos realizados em Portugal na população com diabetes tipo 2 dificulta a discussão mais profunda e a comparação dos nossos resultados; 5) o desenho transversal deste estudo não permite o estabelecimento de relações de causalidade entre as variáveis analisadas.

Futuras investigações devem utilizar amostras representativas de todo o território nacional, quer em meio hospitalar quer nos cuidados de saúde primários, na tentativa de caracterizar com maior precisão os hábitos de AF dos doentes portugueses com diabetes tipo 2.

Em conclusão, a prevalência de prática de exercício e os níveis de *AF Habitual* dos doentes com diabetes tipo 2 portugueses são claramente insuficientes. É necessária uma maior consciencialização para a prática de exercício físico nesta população, especialmente do exercício resistido. Contudo, praticar exercício não é sinónimo de ter uma *AF Habitual* minimamente saudável. É importante intervir quer na prática de exercício quer na AF inerente às atividades da vida diária quando se pretende aumentar a *AF Habitual* desta população. O avançar da idade, habitar em meio urbano e perder a atividade profissional parecem ser fatores de risco para um estilo de vida sedentário e importantes alvos de intervenção. A avaliação da *AF Habitual* dos doentes com diabetes tipo 2 é uma importante ferramenta que deve ser integrada na prática clínica dos profissionais de saúde, com implicações no aconselhamento de um estilo de vida ativo e saudável.

### Conflicto de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### Agradecimentos

Ao Mestre Pedro Miguel Silva do Centro de Investigação, Formação, Intervenção e Inovação em Desporto da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, pelo apoio no tratamento estatístico; à equipa administrativa e de enfermagem da Consulta Externa do Hospital Pero da Covilhã (Centro Hospitalar Cova da Beira), pelo apoio logístico na recolha de dados.

### Bibliografia

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
- International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33:e147-67.
- Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: Impact on cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3244-62.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126-31.
- Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1510-30.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334-59.
- Mendes R, Sousa N, Themudo Barata JL. Actividade física e saúde pública: recomendações para a prescrição de exercício. *Acta Med Port*. 2011;24:1025-30.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1081-93.
- World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219-29.
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: A prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1-11.
- Codogno JS, Fernandes RA, Sarti FM, Freitas Junior IF, Monteiro HL. The burden of physical activity on type 2 diabetes public healthcare expenditures among adults: A retrospective study. *BMC Public Health*. 2011;11:275.
- Bauman A, Bull F, Chey T, Craig CL, Ainsworth BE, Sallis JF, et al. The International prevalence study on physical activity: Results from 20 countries. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009;6:21.
- Mynarski W, Psurek A, Borek Z, Rozpara M, Grabara M, Strojek K. Declared and real physical activity in patients with type 2 diabetes mellitus as assessed by the international physical activity questionnaire and caltrac accelerometer monitor: A potential tool for physical activity assessment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:46-50.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc*. 2009;107:403-5.
- Craig C, Marshall A, Sjostrom M, Bauman A, Booth M, Ainsworth B, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: Nutrition, energy, and human performance. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
- Dasgupta K, Chan C, da Costa D, Pilote L, de Civita M, Ross N, et al. Walking behaviour and glycemic control in type 2 diabetes: Seasonal and gender differences - study design and methods. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:1.
- European Commission. Eurobarometer 72.3: Sport and physical Activity. European Commission; 2010.
- Adeniyi AF, Fasanmade AA, Aiyegbusi OS, Uloko AE. Physical activity levels of type 2 diabetes patients seen at the outpatient diabetes clinics of two tertiary health institutions in Nigeria. *Nig Q J Hosp Med*. 2010;20:165-70.
- Gonçalves A, Gimenez S. Caracterização da prática de exercício físico em doentes diabéticos tipo 2: estudo em dois centros de saúde. *Rev Port Diabetes*. 2006;1:15-20.
- Direcção-Geral de Saúde. Circular Informativa N.º 30/DICES - Actividade física e desporto: actuação ao nível da educação para a saúde. Lisboa: Ministério da Saúde; 2007.
- Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. Lisboa: Ministério da Saúde; 2008.
- Duarte CK, Almeida JC, Merker AJS, Brauer FO, Rodrigues TC. Nível de atividade física e exercício físico em pacientes com diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:215-21.
- Lee DC, Park I, Jun TW, Nam BH, Cho SI, Blair SN, et al. Physical activity and body mass index and their associations with the development of type 2 diabetes in Korean men. *Am J Epidemiol*. 2012;176:43-51.
- Modeneze DM, Vilarta R, Maciel ES, Sonati JG, Eduardo M, Souza SN, et al. Nível de atividade física de portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em comunidade carente no Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2012;45:78-86.
- Fritz T, Rosenqvist U. Walking for exercise - immediate effect on blood glucose levels in type 2 diabetes. *Scand J Prim Health Care*. 2001;19:31-3.
- Negri C, Bacchi E, Morgante S, Soave D, Marques A, Menghini E, et al. Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33:2333-5.

32. Praet SF, van Rooij ES, Wijtvlit A, Boonman-de Winter LJ, Enneking T, Kuipers H, et al. Brisk walking compared with an individualised medical fitness programme for patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2008;51:736–46.
33. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163:1440–7.
34. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: A scientific statement from the American Heart Association Council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2007;116:572–84.
35. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med*. 2011;40:397–415.
36. Roden M. Exercise in type 2 diabetes: To resist or to endure? *Diabetologia*. 2012;55:1235–9.
37. Hovanec N, Sawant A, Overend TJ, Petrella RJ, Vandervoort AA. Resistance training and older adults with type 2 diabetes mellitus: Strength of the evidence. *J Aging Res*. 2012;2012:284635.
38. Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, Housh TJ, Kibler WB, Kraemer WJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:687–708.
39. Mendes R, Sousa N, Reis VM, Themudo Barata JL. Programa de exercício na diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2011;6:62–70.
40. Criniere L, Lhomme C, Caille A, Giraudeau B, Lecomte P, Couet C, et al. Reproducibility and validity of the French version of the long international physical activity questionnaire in patients with type 2 diabetes. *J Phys Act Health*. 2011;8:858–65.
41. van Schie CH, Noordhof EL, Busch-Westbroek TE, Beelen A, Nollet F. Assessment of physical activity in people with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011.
42. Marques M, Carvalho D, Medina J, Duarte J. A actividade física correlaciona-se significativamente com o grau de controlo metabólico da diabetes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2006;1:62.
43. Crombie IK, Irvine L, Williams B, McGinnis AR, Slane PW, Alder EM, et al. Why older people do not participate in leisure time physical activity: A survey of activity levels, beliefs and deterrents. *Age and Ageing*. 2004;33:287–92.
44. King AC, King DK. Physical activity for an aging population. *Public Health Rev*. 2010;32:401–26.
45. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. Physical activity in U.S. Older adults with diabetes mellitus: Prevalence and correlates of meeting physical activity recommendations. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:132–7.
46. Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, et al. Lower physical activity is a strong predictor of cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes mellitus beyond traditional risk factors: The Japanese elderly diabetes intervention trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:77–87.
47. Morrato E, Hill J, Wyatt H, Ghushchyan V, Sullivan P. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care*. 2007;30:203–9.
48. Araújo J, Ramos E, Lopes C. Estilos de vida e percepção do estado de saúde em idosos portugueses de zonas rural e urbana. *Acta Med Port*. 2011;24(S2):79–88.
49. Sobngwi E, Mbanya JC, Unwin NC, Kengne AP, Fezeu L, Minkoulou EM, et al. Physical activity and its relationship with obesity, hypertension and diabetes in urban and rural Cameroon. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1009–16.
50. Masterson Creber RM, Smeeth L, Gilman RH, Miranda JJ. Physical activity and cardiovascular risk factors among rural and urban groups and rural-to-urban migrants in Peru: A cross-sectional study. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28:1–8.
51. Berger U, Der G, Mutrie N, Hannah MK. The impact of retirement on physical activity. *Ageing Soc*. 2005;25:181–95.
52. Barnett I, Ogilvie D, Guell C. Physical activity and the transition to retirement: A mixed-method systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65 Suppl 2:A34.
53. Chung S, Domino ME, Stearns SC, Popkin BM. Retirement and physical activity: Analyses by occupation and wealth. *Am J Prev Med*. 2009;36:422–8.
54. Slingerland AS, van Lenthe FJ, Jukema JW, Kamphuis CB, Looman C, Giskes K, et al. Aging, retirement, and changes in physical activity: Prospective cohort findings from the GLOBE study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:1356–63.
55. Andersen L, Anderssen S, Bachl N, Banzer W, Brage S, Brettschneider W, et al. Orientações da União Europeia para a actividade física: políticas recomendadas para a promoção da saúde e do bem-estar. Lisboa: Instituto do Desporto de Portugal; 2009.
56. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*. 2003;37:197–206.



## Artigo original

## Obesidade e gravidez: conhecer para atuar precocemente? A realidade numa unidade de saúde familiar

Eva Gomes\*, Ana Lúcia Soares e Rui Campos

Unidade de Saúde Familiar (USF) Nova Via – ACES Espinho/Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 6 de junho de 2012

Aceite a 8 de agosto de 2012

On-line a 30 de julho de 2013

*Palavras-chave:*

Obesidade

Peso

Índice de massa corporal

Gravidez

Complicações na gravidez

## R E S U M O

**Objetivos:** Descrever os perfis de peso das mulheres grávidas, utentes da unidade de saúde familiar (USF), determinando a prevalência de grávidas obesas, com excesso de peso (EP), normopeso ou baixo peso antes da concepção e final da gravidez. Descrever as principais complicações em cada um dos grupos.

**População e métodos:** Estudo observacional, descritivo e transversal realizado na USF Nova Via. A população em estudo incluiu todas as grávidas cujo parto ocorreu entre 1 de março de 2010 e 31 de dezembro de 2010, com pelo menos 7 consultas de Saúde Materna na USF. Os dados foram colhidos em setembro de 2011 através da consulta do processo clínico, recorrendo aos programas informáticos SINUS® e SAM®. As variáveis estudadas foram a idade, número de gestações, paridade, existência de consulta de pré-concepção, IMC na última consulta antes da gravidez, aumento de peso durante a gestação, complicações na gravidez, peso ao nascimento do recém-nascido e prematuridade.

**Resultados:** Oitenta e oito grávidas cumpriam os critérios de inclusão: 22,7% com EP, 14,8% com obesidade e 1,1% com baixo peso. Na gravidez, 50% das primeiras e 30,8% das segundas aumentaram de peso mais do que o recomendado. As complicações foram mais comuns nas grávidas inicialmente obesas/EP (total 27,3%: 9,1% com diabetes gestacional, 9,1% com pré-eclâmpsia) do que nas inicialmente normoponderais (total 9,3%: 7,4% com diabetes gestacional). O número de cesarianas foi superior nas inicialmente obesas, bem como o número de partos pré-termo.

**Conclusão:** A prevalência de mulheres que eram obesas/EP ao engravidar é considerável, dessas, uma importante percentagem teve um ganho ponderal superior ao recomendado. Assim, como o controlo nutricional é difícil de obter, importa implementar medidas para o acompanhamento adequado, investindo nas consultas de pré-concepção, na educação para a saúde e, possivelmente, rastreando as mulheres de risco para um melhor seguimento e possível orientação para nutrição.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier Espanha, S.L. Todos os direitos reservados.

### Obesity and pregnancy: Learn to act early - Reality in a family health unit

## A B S T R A C T

**Objectives:** To describe the weight profiles of pregnant women, users of the Family Health Unit (Unidade de Saúde Familiar – USF). To determine the prevalence of obese, overweighted, normal-weighted or underweighted pregnant women before conceiving and at the end of pregnancy. To describe the main complications of each group.

**Population and methods:** Observational descriptive cross-sectional study, carried out at USF Nova Via. The study population included all pregnant women whose delivery occurred between 1/3/2010 and 31/12/2010, with at least 7 Maternal Health consults at USF. Data was collected in 9/2011 by consulting clinical process, using the software SINUS® and SAM®. The studied variables were age, number of gestations and deliveries, presence of pre-conceiving. The Consultation, BMI at last visit before pregnancy, weight gain during pregnancy, pregnancy complications, newborn's birth weight and prematurity.

**Results:** 88 pregnant women fulfilled the inclusion criteria: 22.7% with overweight, 14.8% with obesity and 1.1% underweighted. During pregnancy, 50% of the initially overweighted and 30.8% of the initially obese gained weight more than recommended. Complications were more common in pregnant women initially overweighted/obese (total 27.3%: 9.1% with gestational diabetes, 9.1% with pre-eclampsia) than those initially normal-weighted (9.3% total: 7.4% with gestational diabetes). The number of caesarean sections and preterm births was higher in those initially obese.

*Keywords:*

Obesity

Body weight

Body mass index

Pregnancy

Pregnancy complications

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: eva.spgomes@gmail.com (E. Gomes).

**Conclusion:** The prevalence of women that get pregnant and are obese/overweight is considerable, and a significant proportion gain weight more than recommended. Therefore, as nutritional control is difficult to obtain, it is important to implement measures for proper follow-up, investing in pre-conceiving consults, in health education, and eventually screening the women at risk, for a better follow-up and eventual nutritional counseling.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar ao longo dos anos, bem como as suas comorbilidades, constituindo um importante problema de saúde pública. Atinge toda a população, embora o impacto nos mais jovens seja cada vez maior.

Atualmente estima-se que em Portugal 34,4% das mulheres tenha excesso de peso e 13,4% sejam obesas<sup>1</sup>. As mulheres obesas em idade fértil têm maior prevalência de amenorreia e infertilidade<sup>2</sup>.

A obesidade pode ser desencadeada ou agravada pela gravidez<sup>3</sup>. Quando está presente na gravidez, a obesidade está definitivamente associada a um risco aumentado de desfechos adversos durante a gestação, associando-se a maior risco de complicações maternas e perinatais, nomeadamente diabetes gestacional (DG), hipertensão arterial (HTA) induzida pela gravidez, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, fenómenos tromboembólicos, infeções urinárias, parto pré-termo, partos distócicos, cesarianas, malformações fetais, macrosomia fetal, morte fetal, hemorragia maciça pós-parto, infeção puerperal, morte materna, entre outras<sup>4-6</sup>. No entanto, estas complicações e as suas consequências podem ser prevenidas.

Está provado que as grávidas obesas e com excesso de peso (EP) devem ser encorajadas a perder peso antes de engravidar, reforçando a importância das consultas pré-concepcionais. Também durante a gestação e no pós-parto a prevenção tem um importante papel, na medida em que pode ajudar a evitar as consequências a longo prazo, estando provado que o ganho de peso adequado durante a gestação está associado a um melhor desfecho materno e fetal.

Além das complicações maternas e perinatais, o excessivo aumento de peso materno também está associado a maior retenção de peso no pós-parto, bem como a maior risco de obesidade futura, acarretando desta forma problemas de saúde futuros para a mulher, nomeadamente alterações do metabolismo dos lípidos, HTA ou diabetes mellitus tipo 2<sup>7</sup>.

O médico de família tem assim um papel ativo e preponderante para a obtenção de ganhos em saúde através da implementação e incentivo de medidas preventivas e de combate da obesidade.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de grávidas obesas e com excesso de peso na Unidade de Saúde Familiar (USF) Nova Via, caracterizar as grávidas da USF Nova Via quanto ao seu perfil de peso e verificar as principais complicações ocorridas na gravidez e parto por perfil de peso.

## Metodologia

Estudo observacional, descritivo e transversal que decorreu entre junho e outubro de 2011 na USF Nova Via.

As grávidas inscritas na USF Nova Via, cujo parto ocorreu entre 1 de março e 31 de dezembro de 2010 constituíram a população estudada.

Os critérios de inclusão foram: a) parto ocorrido entre 1 de março de 2010 e 31 de dezembro de 2010; b) ter tido 7 ou mais consultas de Saúde Materna (SM) na USF durante a gravidez de que resultou o parto em questão; c) primeira consulta de SM até às 11 semanas e 6 dias de gestação; d) última consulta de SM após as 35 semanas e 6 dias de gestação (se gestação de termo) ou 4 semanas antes

do parto (se parto pré-termo). Constituíram critérios de exclusão a indisponibilidade dos dados relativos a pelo menos um dos seguintes parâmetros: a) peso na primeira consulta de SM; b) peso na última consulta de SM.

Os dados foram obtidos a partir dos processos clínicos, cujas fontes foram os programas informáticos SAM – Sistema de Apoio ao Médico<sup>®</sup> v.10.0 (ficha de identificação do utente, programa de SM, programa de saúde infantil e juvenil) e SINUS<sup>®</sup>.

Os dados foram recolhidos em setembro de 2011 e registados, pelos autores, numa base de dados eletrónica elaborada pelos mesmos no *software* Excel Microsoft Office 2007<sup>®</sup>.

As variáveis em estudo foram:

- a) idade – variável universal;
- b) número de gestações – variável quantitativa discreta, definida como o número de gestações incluindo a gestação de que resultou o parto entre março e dezembro de 2010;
- c) paridade – variável quantitativa discreta, definida como o número de partos prévios ao ocorrido entre março e dezembro de 2010;
- d) índice de massa corporal (IMC) na primeira consulta de SM – variável composta, definida pelo cálculo do rácio peso/altura<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) e classificada em 1) «obesidade» se  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 2) «EP» se  $25 \leq IMC < 30$  kg/m<sup>2</sup>; 3) «normopeso» se  $18,5 \leq IMC < 25$  kg/m<sup>2</sup>; 4) «baixo peso» se  $IMC < 18,5$  kg/m<sup>2</sup>;
- e) aumento de peso na gestação – variável composta, definida pela diferença entre o peso aferido na última consulta de SM e o peso aferido na primeira consulta de SM (kg) e classificada em 1) «aumento de peso superior ao esperado»; 2) «aumento de peso dentro do esperado»; 3) «aumento de peso abaixo do esperado» conforme apresentado na tabela 1;
- f) complicações na gravidez – variável qualitativa nominal, definida como as complicações ocorridas na gravidez/parto que podem estar relacionadas com o peso da grávida (foram colhidas todas as complicações ocorridas que cumprem a definição de f) e obtiveram-se casos de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, hemorragias uterinas e alterações do líquido amniótico);
- g) tipo de parto – variável qualitativa nominal, classificada em 1) eutócico; 2) cesariana; 3) ventosa; ou 4) fórceps;
- h) peso ao nascimento do recém-nascido (RN) – variável quantitativa contínua, definida como o peso (gr) aferido ao nascimento e classificada em 1) «baixo peso» se peso  $< 2.500$  gr; 2) «peso adequado» se peso entre  $\geq 2.500$  gr e  $< 4.000$  gr; 3) «peso elevado» se peso  $\geq 4.000$  gr;
- i) prematuridade – variável quantitativa contínua, definida pela idade gestacional (IG) ao nascimento (semanas + dias) e classificada em 1) «recém-nascido de termo» se  $IG \geq 37$  semanas; 2) «recém-nascido pré-termo» se  $IG < 37$  semanas.

Os dados recolhidos e registados em base de dados foram analisados utilizando o *software* Excel Microsoft Office<sup>®</sup> 2007.

As variáveis categorizadas são apresentadas como frequência (percentagem).

## Resultados

Das 134 grávidas inscritas na USF Nova Via no período em estudo, 88 (65,7%) cumpriam os critérios de inclusão. Tinham 29,3

**Tabela 1**  
Critérios de definição da variável «aumento de peso na gestação»\*

IMC na 1.ª consulta de SM	Aumento de peso superior ao esperado	Aumento de peso dentro do esperado	Aumento de peso abaixo do esperado
«Obesidade»	> 9kg	[5-9] kg	< 5 kg
«Excesso de peso»	> 11,5 kg	[7-11,5] kg	< 7 kg
«Normopeso»	> 16 kg	[11,5-16] kg	< 11,5 kg
«Baixo peso»	> 18 kg	[12,5-18] kg	< 12,5 kg

\* Fonte: 8.

anos de idade média, uma média de 1,7 gestações e uma média de 0,4 partos prévios.

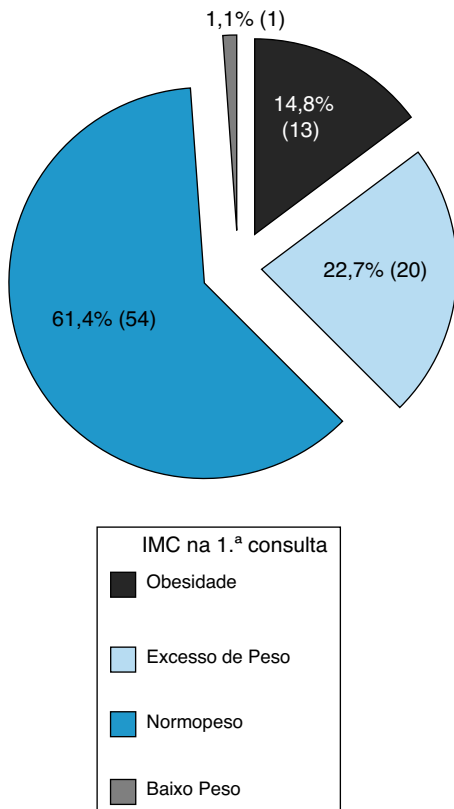
Na primeira consulta de SM, a avaliação do IMC distribuiu-se de acordo com os resultados apresentados na figura 1, onde 14,8% das grávidas eram obesas e 22,7% tinham EP.

A avaliação da evolução do peso durante a gravidez, que foi feita tendo em conta o IMC aferido na primeira consulta de SM, mostrou que 50% (10) das grávidas inicialmente com EP e 30,8% (4) das inicialmente obesas aumentaram de peso mais do que o recomendado. Das grávidas inicialmente com normopeso apenas 7,8% (4) apresentaram um aumento de peso superior ao recomendado. Os perfis de evolução de peso verificados estão apresentados nas figuras 2 a 4.

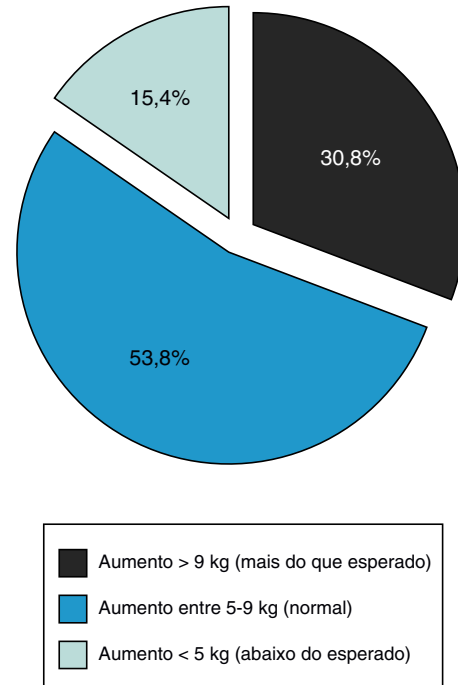
Das grávidas com normopeso na 1.ª consulta de SM (54), 3 tiveram uma gravidez gemelar. Nestas gravidezes a evolução ponderal rege-se por parâmetros diferentes. Por serem apenas 3 grávidas, os autores optaram por excluí-las da avaliação da evolução de peso e da avaliação das complicações da gravidez/parto.

A única grávida com baixo peso na 1.ª consulta de SM evoluiu de peso de acordo com o recomendado para o seu IMC inicial.

Globalmente, as complicações observadas durante a gravidez foram mais comuns nas grávidas inicialmente obesas/EP (27,3%) do que nas inicialmente normoponderais (11,2%). A hemorragia do 1.º trimestre constituiu a única exceção, tendo sido ligeiramente mais frequente neste último grupo (0 versus 1,9%). Estes resultados são apresentados de forma mais detalhada na figura 5.



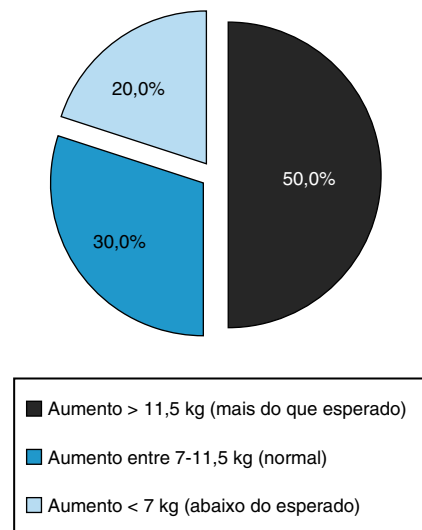
**Figura 1.** Avaliação do IMC na primeira consulta de Saúde Materna.



**Figura 2.** Evolução do peso nas grávidas com obesidade na 1.ª consulta.

De salientar que, surpreendentemente, a percentagem de DG nas grávidas obesas/EP foi relativamente próxima das grávidas normoponderais.

Relativamente ao tipo de parto, os resultados estão apresentados na figura 6. Destaca-se que o número de cesarianas foi superior nas grávidas inicialmente obesas/EP.



**Figura 3.** Evolução do peso nas grávidas com excesso de peso na 1.ª consulta.

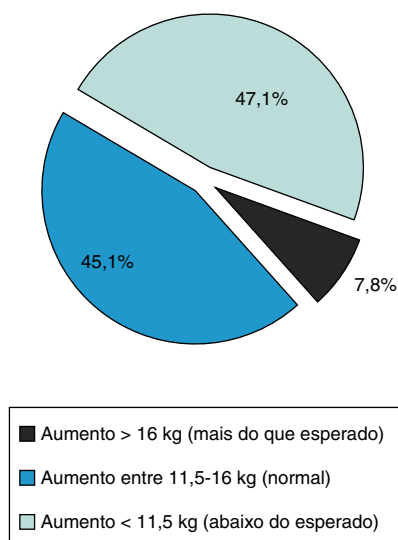


Figura 4. Evolução do peso nas grávidas com normopeso na 1.ª consulta.

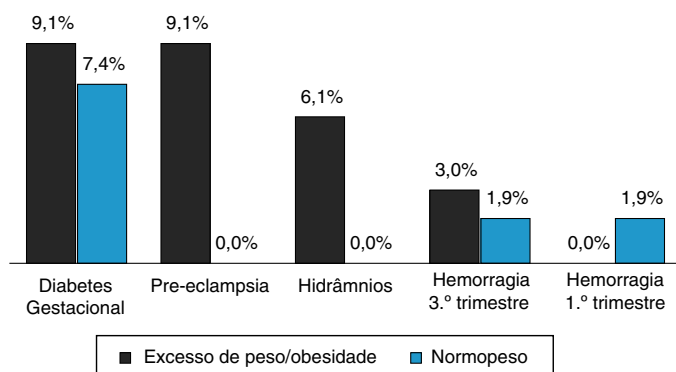


Figura 5. Complicações na gravidez de acordo com o IMC na 1.ª consulta.

Relativamente ao número de partos pré-termo, a distribuição segundo o peso da mãe na 1.ª consulta de SM e a sua evolução ponderal durante a gravidez está descrita na tabela 2.

Relativamente ao peso ao nascimento dos recém-nascidos, a distribuição segundo o peso da mãe na primeira consulta de SM e a sua evolução ponderal durante a gravidez foi a descrita na tabela 3 para os recém-nascidos com baixo peso e a descrita na tabela 4 para os recém-nascidos com peso elevado ao nascimento.

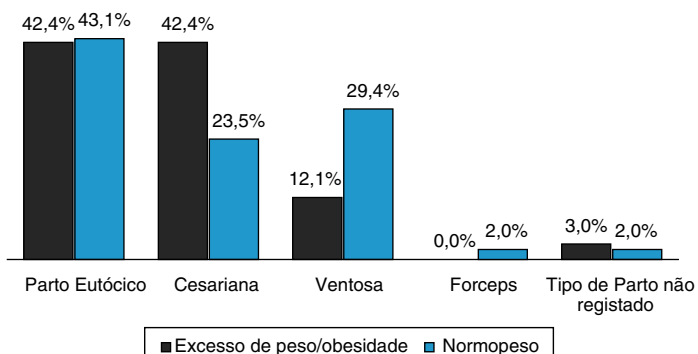


Figura 6. Tipo de parto de acordo com IMC na 1.ª consulta.

Tabela 2

Número de partos pré-termo de acordo com o peso da mãe na 1.ª consulta de SM e a evolução de peso na gravidez

IMC na 1.ª consulta de SM	Aumento de peso superior ao esperado (n)	Aumento de peso dentro do esperado (n)	Aumento de peso abaixo do esperado (n)
«Obesidade»	0	1	1
«Excesso de peso»	1	1	0
«Normopeso»	0	1	3

n: número de partos pré-termo.

Tabela 3

Número de recém-nascidos com baixo peso ao nascimento de acordo com o peso da mãe na 1.ª consulta de SM e a evolução de peso na gravidez

IMC na 1.ª consulta de SM	Aumento de peso superior ao esperado (n)	Aumento de peso dentro do esperado (n)	Aumento de peso abaixo do esperado (n)
«Obesidade»	1	0	0
«Excesso de peso»	0	1	0
«Normopeso»	0	1	0

n: número de recém-nascidos.

Tabela 4

Número de recém-nascidos com peso elevado ao nascimento de acordo com o peso da mãe na 1.ª consulta de SM e a evolução de peso na gravidez

IMC na 1.ª Consulta de SM	Aumento de peso superior ao esperado (n)	Aumento de peso dentro do esperado (n)	Aumento de peso abaixo do esperado (n)
«Obesidade»	0	1	1
«Excesso de peso»	1	0	0
«Normopeso»	0	0	2

n: número de recém-nascidos.

## Discussão

Nesta amostra 14,8% das grávidas são obesas e 22,7% têm EP. Noutros estudos<sup>9</sup> foi encontrada uma prevalência de obesidade nas grávidas que variou entre 6-28%, valores onde se encaixam os valores de obesidade encontrados na nossa população. Outro estudo, Ducarme et al.<sup>10</sup> encontraram 23,5% grávidas com EP e 7,5% de grávidas obesas, sendo a percentagem de grávidas obesas no estudo de Ducarme quase metade do valor obtido no nosso estudo. A percentagem de grávidas com ganho ponderal superior ao esperado durante a gravidez foi superior nas mulheres com obesidade ou EP.

As complicações durante a gravidez foram mais comuns nas grávidas inicialmente obesas ou com EP. Nos Estados Unidos, a incidência de DG em grávidas obesas está aumentada em relação à restante população obstétrica, estando descritas incidências de DG em grávidas obesas na ordem dos 6-12%, enquanto nas grávidas não obesas a incidência de DG ronda apenas os 2-4%.<sup>9</sup> Num estudo caso controlo português<sup>11</sup> os autores verificaram uma incidência de DG e de HTA superior no grupo de obesas, como o esperado e à semelhança dos nossos resultados. No entanto, surpreendentemente, a percentagem de diabetes gestacional nas grávidas obesas/EP foi semelhante à das grávidas normoponderais no nosso estudo. Uma vez que todas as grávidas com diagnóstico de DG são referenciadas para seguimento da gravidez nos cuidados de saúde secundários, este facto pode ser explicado pelo facto de algumas mulheres optarem por ser duplamente vigiadas nos cuidados de saúde primários e secundários, podendo ter havido mais mulheres normoponderais a optarem por esta dupla vigilância do que obesas/EP.

O número de cesarianas foi também superior no grupo de grávidas obesas/EP corroborando os resultados de uma meta-análise de Poobalan et al.<sup>12</sup>, que mostraram que a obesidade na gravidez



aumenta a probabilidade quer da cesariana eletiva quer da cesariana de emergência.

O facto de não terem sido encontrados outros estudos deste género efetuados nos cuidados de saúde primários e o facto da análise da evolução ponderal ter sido feita por subgrupos, tendo em conta o peso inicial das grávidas, constituem 2 pontos fortes do presente estudo.

No entanto, o nosso estudo também tem limitações, nomeadamente, o facto de apenas terem sido avaliadas grávidas vigiadas, o que pode ter levado à subvalorização das grávidas de alto risco, uma vez que estas foram referenciadas e seguidas a nível hospitalar; o facto de não terem sido avaliadas variáveis sociodemográficas que possam ter alguma influência nos resultados encontrados; e o facto de não ter sido avaliado o grau de risco das grávidas, que pode ter influência no aparecimento de complicações que possam não ser devidas única e exclusivamente à obesidade.

Foram também identificados 3 possíveis vieses: um viés de seleção, uma vez que só foram consideradas as grávidas vigiadas; um viés de informação, uma vez que os registos utilizados para a recolha de dados foram efetuados por diferentes médicos; e um viés de medição, uma vez que as balanças utilizadas não foram sempre as mesmas e podiam não estar calibradas.

No futuro, investir na educação para a saúde a fim de reduzir a percentagem de população obesa e com EP é uma medida fundamental. Também deveremos investir nas consultas de pré-conceção para tentar incentivar as grávidas pertencentes a estes grupos a perder peso antes de engravidarem, explicando os riscos da obesidade/EP durante a gravidez e que a perda de peso pré-gestacional diminui a ocorrência de complicações maternas durante a gestação. Será também essencial aconselhar o ganho de peso adequado durante a gravidez, de acordo com o peso inicial das grávidas, criando objetivos quantificados desde o início. Uma avaliação antropométrica adequada durante esta fase é, desta forma, imprescindível, tendo como objetivo não só identificar grávidas com desvio ponderal no início da gestação como também detetar ganhos de peso excessivos. Por último, deveremos investir na identificação das mulheres de risco de maneira a proporcionar um melhor seguimento das mesmas, avaliando qualitativa e quantitativamente a sua dieta e, se necessário, orientá-las para uma

consulta de nutrição, de forma a obterem uma melhor orientação alimentar, adequada ao seu estado e ao seu peso no início da gravidez/na pré-conceção e que não coloque em risco nem a saúde materna nem a fetal.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Ângela M. Teixeira, Assistente em Medicina Geral e Familiar na USF dos autores, pela disponibilidade e colaboração em todas as fases deste trabalho.

### Bibliografia

1. Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. National prevalence of obesity: Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.* 2008;9:11–9.
2. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG.* 2006;113:1117–25.
3. Galtier-Dereure F, Boengner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: Complications and cost. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1242–8.
4. Linné Y. Obesity and pregnancy complications. *Obes Rev.* 2004;5:137–43.
5. Andreasen K, Andersen M, Schantz A. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:1022–9.
6. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1175–82.
7. Zlotnik E, Segre CAM, Lippi UG. Pre-pregnancy body mass index, weight gain and birth weight of children born to mothers aged 35 years or older. *Einstein.* 2007;5:231–8.
8. Relatório de Consenso Diabetes e Gravidez, DGS Jan 2011.
9. Nuthalapaty FS, Rouse DJ. The impact of obesity on fertility and pregnancy. *UpToDate.* Versão 19.2 Maio 2011 (acedido em setembro 2011).
10. Ducarme G, Rodrigues A, Aissaoui F, Davitian C, Pharisien I, Uzan M. Pregnancy in obese patients: Which risks is it necessary to fear? *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35:1–86.
11. Paiva S, Ruas L, Campos M, Melo M, Santos J, Lobo A, et al. Obesidade e gravidez. *Rev Port End Diab Metab.* 2007;2:7–10.
12. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women – systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Res.* 2009;10:28.



Artigo original

## Diabetes Gestacional nos anos 2000 e 2010: Retrato de uma sociedade?

Ana Bernardino Simões\*, Raquel Robalo, Guida Gomes, Francisca Aleixo, Njila Amaral e Silvia Guerra

Serviço de Medicina Materno-Fetal, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 13 de julho de 2012

Aceite a 14 de setembro de 2012

On-line a 19 de julho de 2013

*Palavras-chave:*

Diabetes gestacional

Gravidez

Naturalidade

### R E S U M O

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi comparar as características de mulheres com diagnóstico de diabetes gestacional, em 2 anos, separados por uma década.

**Tipo de estudo:** Estudo retrospectivo.

**Local:** Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

**População:** Grávidas vigiadas na nossa instituição com diagnóstico de diabetes gestacional nos anos de 2000 (103 mulheres) e 2010 (299 mulheres).

**Métodos:** Foram comparados 2 grupos de grávidas: as grávidas vigiadas no ano 2000 e as vigiadas em 2010.

**Resultados:** No ano 2010 verificou-se um aumento estatisticamente significativo das mulheres com naturalidade estrangeira e do nível de escolaridade. O recurso a insulino-terapia para controlo metabólico diminuiu no mesmo grupo, tal como a taxa de cesarianas, tendo-se verificado um aumento da percentagem de mulheres reclassificadas no pós-parto.

**Conclusões:** A maior percentagem de estrangeiras e o aumento da escolaridade média reflete as alterações sociodemográficas que a população residente sofreu. A maior ênfase dada nos últimos anos ao cuidado nutricional permitiu diminuir a insulino-terapia. Estas diferenças poderão refletir um maior controlo das grávidas com diabetes gestacional.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Gestational Diabetes in the years 2000 and 2010: A portrait of a society?

#### A B S T R A C T

*Keywords:*

Gestational diabetes

Pregnancy

Ethnicity

**Objective:** To compare sociodemographic characteristics of women with gestational diabetes, in two distinct years, separated by a decade.

**Type of study:** Retrospective Study

**Location:** Maternidade Dr. Alfredo da Costa

**Population:** Pregnant women with gestational diabetes, followed up in our hospital in the years 2000 (103 women) and 2010 (299 women).

**Methodology:** Cohort study of pregnant women with gestational diabetes, followed in our institution in the years of 2000 and 2010. We established two groups: women from 2000 and 2010.

**Results:** In the last decade, there was an increase in the percentage of women of foreign origin and an increase in the scholarship. There was a decrease in the need of insulin and in the percentage of cesareans in 2010. A higher percentage of women in 2010 performed the reclassification test after delivery.

**Conclusions:** The higher percentage of foreign origin women and of higher scholarship reflects sociodemographic changes that have been experienced in the resident population. An increased attention on the glycemic control over the last years allowed a better metabolic control and a reduction of the insulin use in pregnant women with gestational diabetes.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introdução

É reconhecido o profundo efeito da gravidez no metabolismo da glicose da mulher. Desde o início da gestação verifica-se o aumento

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anafilipasimoes@gmail.com (A.B. Simões).

dos níveis séricos de insulina e o aumento da resistência à insulina, associado a aumento dos níveis de estrogénios plasmáticos, progesterona e cortisol e da produção placentar de várias hormonas diabotogénicas, nomeadamente a hormona lactogénia placentar<sup>1</sup>. Estas alterações são adequadas às necessidades do feto que se desenvolve, mas também favorecem o aparecimento de diabetes gestacional (DG).

A DG é um fator de risco reconhecido para complicações na gravidez e no parto, bem como para o desenvolvimento de diabetes mellitus materna e da prole<sup>1-8</sup>. Corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose diagnosticado ou detetado, pela primeira vez, durante a gravidez<sup>2,3</sup>. A definição é aplicável, independentemente de a insulina ser ou não utilizada no tratamento<sup>2</sup>.

O controlo dos níveis de glicose no sangue reduz significativamente o risco para o recém-nascido<sup>2</sup>. Por outro lado, o aumento do nível de glicose materna pode resultar em complicações maternas a curto-prazo como pré-eclâmpsia e para o recém-nascido, nomeadamente macrossomia, morte fetal, traumatismo no momento do parto, hipoglicemia e icterícia<sup>1-5</sup>.

Apesar de a DG ser uma condição transitória, as implicações a longo prazo são importantes, uma vez que uma mulher com diagnóstico de DG tem 60-70% de risco de desenvolvimento de DG em gravidezes subsequentes e 25-75% de desenvolver diabetes mellitus no futuro<sup>3,8</sup>. ADG está também associada a um risco aumentado, nos descendentes, de obesidade e de perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e a vida adulta<sup>3,5-7</sup>.

A prevalência da DG em Portugal continental foi de 4,4% na população parturiente que utilizou o Sistema Nacional de Saúde durante o ano de 2010, um acréscimo significativo comparativamente aos anos anteriores (3,9% em 2009 e 3,3% em 2008 e 2007)<sup>2</sup>.

Até janeiro de 2011, o diagnóstico de DG era realizado em dois passos: prova de rastreio e prova diagnóstica<sup>9</sup>. A prova de rastreio consistia na prova de O'Sullivan com sobrecarga oral de 50g de glicose e colheita de sangue uma hora após a sobrecarga, realizada *no primeiro trimestre se existissem fatores de risco*, entre a 24.<sup>a</sup>-28.<sup>a</sup> semanas na sua ausência e repetida entre a 32.<sup>a</sup>-34.<sup>a</sup> semanas, caso a anterior fosse negativa. Uma prova positiva, ou seja, valores superiores ao valor de referência (glicemia  $\geq$  140 mg/dL após uma hora) implicaria a realização da prova diagnóstica, a Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) com sobrecarga oral de 100g de glicose. Os valores de referência para a PTGO foram lançados em 1979 por Carpenter e Coustan<sup>10</sup>. Em 1982, Carpenter e Coustan propuseram baixar os valores de inclusão para 95, 180, 155 e 140 mg/dL para valores de glicemia em jejum e uma, 2 e 3 horas após 100g de glicose, respetivamente. Na 4.<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional (1997)<sup>11</sup>, foram adotados os critérios de Carpenter e Coustan para diagnóstico de DG, subscritos posteriormente na 5.<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional em 2007<sup>12</sup>.

Após os resultados do estudo Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes<sup>13</sup> (HAPO) publicados em 2008, são propostos novos critérios de diagnóstico de diabetes na gravidez pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). Os novos critérios de diagnóstico de DG são introduzidos em Portugal, em Janeiro de 2011<sup>3,14</sup>, passando a ser possível o diagnóstico de DG ou diabetes prévia logo no primeiro trimestre com o valor de glicemia em jejum, mesmo em mulheres sem fatores de risco para intolerância à glicose. Caso o valor da glicemia em jejum, no primeiro trimestre, seja inferior a 92 mg/dL, realiza-se entre a 24.<sup>a</sup>-28.<sup>a</sup> semanas uma PTGO com 75g de glicose (diluídas em 300 mL de água), com colheita de sangue em jejum, uma hora e 2 horas após a ingestão da glicose. Estes não foram os critérios utilizados no presente estudo por não se encontrarem ainda em vigor no momento da sua elaboração.

A nível mundial, a prevalência da DG tem vindo a aumentar<sup>15-18</sup>. Em Portugal, assistiu-se nos últimos anos a alterações sociais e demográficas importantes da população residente. O objetivo deste trabalho foi avaliar, em 2 grupos de grávidas com DG, separados por 10 anos, de que modo estas alterações se refletiram não só nas características das mulheres com diagnóstico de DG, como nos respetivos desfechos neonatais.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, de coorte, de todas as gestações simples com diagnóstico de DG, acompanhadas na *Maternidade Dr. Alfredo da Costa*, nos anos de 2000 e de 2010. Foram consideradas todas as mulheres com diagnóstico de DG, independentemente do desfecho obstétrico.

O diagnóstico de DG foi efetuado, de acordo com as normas em vigor à data da vigilância destas grávidas, PTGO com 100g de glicose administrada por via oral a todas as grávidas com prova de O'Sullivan positiva. O diagnóstico foi feito na presença de 2 valores superiores aos valores de referência, aos 0, 60, 120 e 180 minutos de PTGO. Todas as grávidas foram vigiadas na Consulta de Diabetes e Gravidez, consulta multidisciplinar realizada por obstetra, endocrinologista, enfermeiro e nutricionista.

Foram comparados 2 grupos, o de grávidas com diagnóstico de DG em 2000 (n=103) e em 2010 (n=299). Na caracterização dos grupos foram analisadas as seguintes variáveis: idade materna, naturalidade, habilitações literárias, paridade, antecedentes pessoais de DG e macrossomia fetal, antecedentes familiares de diabetes mellitus e índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional. Quanto ao desfecho da gravidez, foram avaliados: ganho ponderal na gravidez (segundo recomendações do Institute of Medicine, 2009<sup>19</sup>), necessidade de insulino-terapia para controlo glicémico durante a gravidez, idade gestacional do parto, tipo de parto e peso do recém-nascido (macrossomia fetal e recém-nascidos grandes para a idade gestacional). Foi definido como macrossomia fetal, peso ao nascer superior a 4.000g. Os recém-nascidos cujo peso ao nascer se encontrava acima do percentil 90 para a idade gestacional, foram classificados como recém-nascidos grandes para a idade gestacional<sup>20</sup>.

Os dados maternos, fetais e neonatais foram obtidos através de uma base de dados pré-existente e através de dados recolhidos por consulta do processo clínico.

Todas as mulheres foram informadas da necessidade de realizar uma prova de reclassificação no pós-parto e encaminhadas para uma consulta de revisão pós-parto. Assim, as mulheres realizaram 6-8 semanas após o parto uma prova de tolerância à glicose oral com 75g, com a avaliação da glicemia em jejum e 2 horas após a ingestão de glicose. A prova poderia resultar em 4 classificações, de acordo com orientações da Organização Mundial de Saúde<sup>21,22</sup>: normal, anomalia da glicemia em jejum, anomalia da tolerância à glicose e diabetes mellitus. A prova era normal quando os valores de glicemia em jejum eram  $<$  110 mg/dL e  $<$  140 mg/dL, 2 horas após a sobrecarga de glicose. Para um diagnóstico de anomalia da glicemia em jejum a glicemia em jejum deveria ser entre 110-125 mg/dL inclusive. A anomalia da tolerância à glicose oral implicaria uma glicemia às 2 horas entre 140-199 mg/dL inclusive. O diagnóstico de diabetes mellitus era determinado pela presença de uma glicemia em jejum superior ou igual a 126 mg/dL ou uma glicemia às 2 horas superior ou igual a 200 mg/dL.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS®, 17.<sup>a</sup> edição (teste de Qui-Quadrado e teste de Mann-Whitney). Considerou-se valores  $p < 0,05$  como representando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 1**

Características sociodemográficas dos diferentes grupos

Características	2000	2010	p
<b>N</b>	103	299	
<b>Idade materna, média ± σ (anos)</b>	33 ± 5,3	34 ± 5,5	0,55
≥ 35 anos, N (%)	37 (36)	136 (45)	0,09
<b>Naturalidade</b>			
Portugal, N (%)	90 (87,4)	214 (71,6)	
Estrangeiro, N (%)	13 (12,6)	85 (28,4)	0,01
África, N	11	37	
Brasil, N	1	30	
Europa de Leste, N	0	7	
Outros, N	1	9	
<b>Índice de massa corporal, média ± σ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,81 ± 6,3	25,6 ± 5,7	0,08
<b>IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, N (%)</b>	29 (28)	81 (27)	
<b>Escolaridade ± σ (anos)</b>	9,6 ± 4,3	12,2 ± 4,2	0,001
> 12 anos de escolaridade (%)	17	33	0,03
<b>Familiares de 1.º grau com DM (%)</b>	27	46	0,001
<b>Multiparidade (%)</b>	54	57	0,64
Antecedentes de diabetes gestacional (%)	32	23	0,18
Antecedentes de macrossomia fetal (%)	23	12,5	0,03

**Resultados**

Em 2000 foram vigiadas 103 grávidas com diagnóstico de DG e 299 em 2010.

Em relação à idade materna média, ao IMC médio, à percentagem de mulheres obesas (IMC ≥ 30), percentagem de mulheres múltiparas e história de DG em gravidez anterior não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os anos 2000 e 2010 (tabela 1).

No ano 2010 verificou-se, no entanto, um aumento da proporção de mulheres com mais de 35 anos, representando estas quase metade das grávidas vigiadas nesse ano (36% no ano 2000 e 45% no ano 2010, p=0,09). Foi ainda significativamente diferente entre os 2 grupos, a percentagem de mulheres estrangeiras (12,6 vs. 28,4%, p=0,01), as habilitações literárias (escolaridade média de 9,6 vs. 12,2 anos, p=0,001), a percentagem de mulheres com escolaridade superior a 12 anos (17% no ano 2000 e 33% em 2010, p=0,03), os antecedentes pessoais de pelo menos um filho macrossômico (23% em 2000 e 12,5% em 2010, p=0,03) e a história de diabetes mellitus em familiar de primeiro grau (27% das mulheres no ano 2000 e 46% no ano 2010, p=0,001) (tabela 1).

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no ganho ponderal materno (no ano 2000, 46% das grávidas tiveram um ganho ponderal excessivo para o seu IMC pré-concepcional vs. 36% das mulheres em 2010), na idade gestacional média do parto (38 semanas em ambos os grupos) e nos pesos dos recém-nascidos ao nascer, quer quando avaliada a percentagem de recém-nascidos macrossômicos (12,1% em 2000 e 10,5% em 2010) quer a percentagem de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (19,4% no ano 2000 e 13,4% em 2010) (tabela 2).

**Tabela 2**

Desfechos obstétricos nos 2 grupos

	2000	2010	p
Ganho ponderal excessivo (%)	46	36	0,12
Insulinoterapia durante gravidez (%)	56	14	0,001
Idade gestacional média do parto ± σ (semanas)	38 ± 1,4	38 ± 1,8	0,803
Parto por cesariana (%)	56	45	0,01
Peso ao nascer > 4.000 g (%)	12,1	10,5	0,65
Peso ao nascer > P90 para IG (%)	19,4	13,4	0,15

**Tabela 3**

Resultados da prova de reclassificação em ambos os grupos

Prova de reclassificação	2000	2010
Provas realizadas (%)	47 (46)	239 (80)
Normal (%)	41 (87)	207 (87)
Alterada (%)	6 (13)	32 (13)
Anomalia da glicemia em jejum	3	3
Anomalia da tolerância à glicose	1	21
Diabetes mellitus	2	8

Os 2 grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de mulheres que recorreram a insulino-terapia para controlo metabólico (56% em 2000 vs. 14% em 2010, p=0,001) e na taxa de cesarianas (56 vs. 45%, p=0,01).

Em 2000, apenas 47% das mulheres realizaram a PTGO para reclassificação pós-parto da diabetes gestacional, vs. 80% no ano 2010. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos nesta prova de reclassificação (13% de provas alteradas em 2000 e 2010) (tabela 3).

**Discussão**

Diversos estudos publicados na literatura documentam o aumento da prevalência da DG em todo o mundo<sup>15–18</sup>. O mesmo se tem verificado, ao longo dos anos, em Portugal<sup>2</sup>. Na Maternidade Dr. Alfredo da Costa, em 2 anos separados por uma década o número de mulheres com diagnóstico de DG triplicou.

Em relação à idade materna a média em 2000 e 2010 é sobreponível, não se verificando um aumento da idade materna na gravidez. A ausência de diferença na idade materna entre décadas pode dever-se ao facto das amostras estudadas se encontrarem provavelmente seleccionadas à partida pela idade em relação à população em geral, uma vez que o aumento da idade é um fator de risco para DG. Quando comparadas as percentagens de mulheres com mais de 35 anos, verificou-se um aumento em 2010 em relação a 2000, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa.

Entre 2000 e 2010 verifica-se uma diferença real e estatisticamente significativa no que respeita à naturalidade das mulheres com DG nestes 2 anos, tendo a percentagem de mulheres de naturalidade estrangeira duplicado. Em relação à sua origem, verifica-se ainda que em 2000 havia praticamente uma única origem: os países africanos de expressão portuguesa. Em 2010 surgem como origem de imigração não só os países africanos de língua oficial portuguesa (13%), como o Brasil (10,5%) e a Europa de Leste (2,5%). Tal como os resultados provisórios do census 2011 apresentam, Portugal foi, ao longo da primeira década do século XXI um país de imigração. Assim, estes resultados no nosso estudo poderão espelhar as alterações demográficas sofridas pela população residente em Portugal.

Alguns estudos demonstraram um aumento do risco de DG entre as populações imigrantes, independente do IMC materno, idade ou paridade<sup>23–25</sup>. Na nossa maternidade, apesar do número de mulheres com diagnóstico de DG nascidas fora de Portugal ter aumentado 7 vezes entre 2000 e 2010, no mesmo período, o número de mulheres com DG nascidas em Portugal mais que duplicou (aumento de 2,4 vezes). Assim, o aumento da representatividade de mulheres de naturalidade estrangeira em 2010 influenciou o número total de mulheres vigiadas, mas não foi o único fator a determinar o aumento da prevalência da DG.

Neste estudo, fica evidente o aumento da escolaridade da população residente em 2010, não só visível na escolaridade média de cada grupo, como na percentagem de mulheres com escolaridade superior a 12 anos (fig. 1).

Em relação à idade gestacional do parto das mulheres com DG, esta não se modificou de forma significativa numa década, uma vez que a média foi de 38 semanas em ambos os grupos. No que respeita

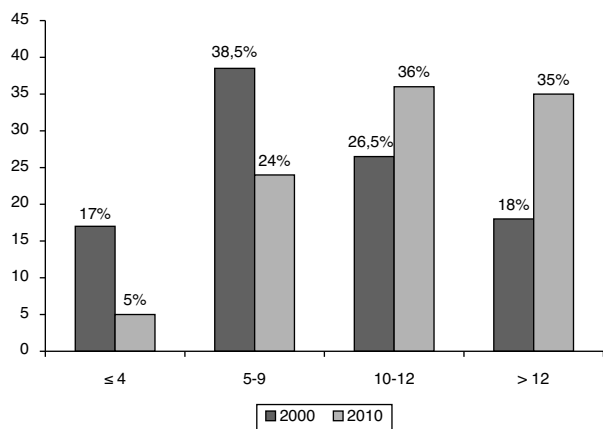


Figura 1. Anos de escolaridade nos diferentes grupos.

à via de parto, apesar da DG continuar a representar um risco elevado para parto por cesariana, houve uma diminuição importante da sua taxa entre 2000 e 2010 (56 vs. 45%). Esta diminuição na taxa de cesarianas pode representar um maior controlo metabólico destas mulheres e um esforço geral da instituição em baixar o número de cesarianas. Houve ainda uma diminuição na percentagem de recém-nascidos com peso superior ou igual a 4000 g entre as duas décadas e uma diminuição dos recém-nascidos com peso ao nascer superior ao percentil 90 para a idade gestacional (diferenças não estatisticamente significativas).

Ao longo da década verificou-se uma melhoria nos cuidados pré-natais em geral e especificamente na área da diabetes gestacional. Na *Maternidade Dr. Alfredo da Costa* as grávidas são acompanhadas numa consulta multidisciplinar, onde são motivadas para mudanças no estilo de vida, cuidados alimentares adequados, controlo intensivo de ganho ponderal e para o máximo controlo metabólico. Em termos terapêuticos, a insulina, não obstante a introdução de terapêutica oral, continua a ser importantíssima no controlo metabólico quando os cuidados nutricionais e mudança de estilo de vida não se revelam suficientes. Acreditamos que a diminuição na percentagem de mulheres com necessidade de introdução de insulina na gravidez entre 2000 e 2010 reflete o esforço conjunto da equipa e da grávida no controlo glicémico e na melhoria dos cuidados pré-natais.

A informação e motivação, que são a base da consulta de vigilância da gravidez, reflete-se também na percentagem de mulheres que realizam a prova de reclassificação no pós-parto, que atingiu os 80% em 2010.

O controlo metabólico ao longo da gravidez também é influenciado pela etnia/naturalidade materna (fatores culturais, hábitos alimentares, dificuldade de comunicação)<sup>25,26</sup>. Assim, as alterações sociodemográficas na população residente em Portugal deverão merecer a atenção da equipa multidisciplinar que acompanha estas gestações.

Para atingir os objetivos terapêuticos na DG, ou seja, permitir um resultado obstétrico semelhante a gravidez não complicada de diabetes, é importante um conhecimento das características das mulheres atualmente com DG.

#### Conflicto de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

#### Bibliografia

- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I. Danphorth's Obstetrics and Gynecology. Tenth Edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Diabetes: Factos e números 2012. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal. Sociedade Portuguesa de Diabetologia.
- Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez. Sociedade Portuguesa de Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal e Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Janeiro de 2011.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Diabetes. ACOG practice bulletin number 30, American College of Obstetricians and Gynecologists. DC 2001.
- Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the international workshop on adverse perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus, December 3-4, 1992. Diabetes Care. 1995;18:127-9.
- Rhee KE, Phelan S, McCaffery J. Early determinants of obesity: Genetic, epigenetic, and in utero influences. Int J Pediatr. 2012;463850.
- Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. Diabetes Care. 2010;33:964-8.
- Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: A systematic review. Diabetes Care. 2007;30:1314-9.
- Direcção-Geral da Saúde. Diabetes e Gravidez. Circular Normativa nº 8/DGCG de 4/11/1998.
- Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2009;114:326-32.
- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B161-7.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al., HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991-2002, 8.
- Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma da Direcção-Geral da Saúde nº 007/2011 de 31/01/2011.
- Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. Diabetes Care. 2008;31:2288-93.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of pre-existing diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care. 2008;31:899.
- Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Diabetes Care. 2005;28:579-84.
- Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. Author manuscript; disponível em PMC 2008 June 1.
- Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight Gain During Pregnancy Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
- Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. Pediatrics. 2010;125:e214-24.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. 1999.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. 2006.
- Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. Paediatr Perinat Epidemiol. 2010;24:441-8.
- Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herring AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995-2003. BJOG. 2008;115:969-78.
- Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:616, e1-5.
- Torres R, Carrilho B, Aleixo F, Rocha T, Amaral N. Influência da nacionalidade nos resultados obstétricos e perinatais numa coorte de grávidas com diabetes gestacional. Revista Portuguesa de Diabetes. 2011;6:110-4.



## Artigo original

## Avaliação de fatores de risco cardiovascular em meio militar

Paula Chambel<sup>a</sup>, João Ferreira<sup>a</sup>, Mafalda Marcelino<sup>a</sup>, Carolina Faria Blanc<sup>a</sup>, Maria Santana Lopes<sup>a</sup>, Luis Oliveira Lopes<sup>a</sup>, Dolores Passos<sup>a</sup>, Evangelista Rocha<sup>b</sup>, Andreia Domingues<sup>a</sup> e João Jácome de Castro<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia Diabetes, Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 12 de março de 2012

Aceite a 5 de maio de 2012

On-line a 26 de julho de 2013

*Palavras-chave:*

Excesso ponderal

Perfil lipídico

Glicemia

População militar

## RESUMO

**Introdução:** Em Portugal, mais de metade da população tem excesso ponderal e hipercolesterolemia. Quase metade tem hipertensão e quase um quarto da população é pré-diabética.

**Objetivo:** Calcular a prevalência de fatores de risco cardiovascular numa amostra de militares no ativo e caracterizar a sua distribuição por sexo, idade e classe profissional.

**Metodologia:** Estudo observacional e transversal realizado numa unidade militar. Foram recolhidos dados sociodemográficos e antropométricos, glicemia, perfil lipídico e pressão arterial (PA).

**Resultados:** Foram incluídos 83 militares, 86,7% do sexo masculino, com idade média de 33,8 anos. 61% eram oficiais ou sargentos (idade média 41 anos) e 39% praças (idade média 22 anos). 67,5% registaram um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e 15,7% um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Quanto ao perfil lipídico, 47% apresentaram colesterol total (CT)  $\geq 200$  mg/dl, 51,8% LDL  $\geq 130$  mg/dl e 19,3% triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dl. 13,3% apresentaram hipertensão e 19,3% apresentaram uma glicémia  $\geq 100$  mg/dl mas nenhum revelou valores  $> 110$  mg/dl. Os militares com idade  $\geq 40$  anos mostraram valores medianos mais elevados de IMC (27,6 vs. 25,7 kg/m<sup>2</sup>), CT (215 vs. 179 mg/dl), TG (115 vs. 88 mg/dl), LDL (144 vs. 115,7 mg/dl) e glicémia (96,1 vs. 90,0 mg/dl), comparativamente com os de idade  $< 40$  anos. Os oficiais e sargentos apresentaram valores mais elevados em todos os parâmetros avaliados, comparativamente com os praças.

**Conclusões:** A maioria dos militares estudados apresentaram excesso ponderal (67,5%) e 47% apresentaram hipercolesterolemia. Os nossos resultados fazem-nos refletir sobre a necessidade de mais estudos que avaliem os hábitos alimentares e de atividade física desta população.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier Espanha, S.L. Todos os direitos reservados.

### Evaluation of cardiovascular risk factors in military environment

## ABSTRACT

**Introduction:** In Portugal, more than half the population is over weight and has hypercholesterolemia. Almost half has high blood pressure and nearly one quarter of the population is pre-diabetic.

**Objective:** To calculate the prevalence of cardiovascular risk factors in a sample of active military and characterize their distribution by sex, age and profession.

**Methodology:** An observational, cross, held in a military unit. Data were collected socio-demographic and anthropometric, blood glucose, lipid profile and blood pressure (BP).

**Results:** We included 83 military personnel, 86.7% male, mean age 33.8 years. 61% were officers or sergeants (mean age 41 years) and 39% squares (mean age 22 years). 67.5% have a Body Mass Index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. The lipid, 47% had total cholesterol (TC)  $\geq 200$  mg/dl, LDL  $\geq 130$  mg/dl 51.8% and 19.3% triglyceride (TG)  $\geq 150$  mg/dl. 13.3% had hypertension and 19.3% had a blood glucose  $\geq 100$  mg/dl but none showed values  $> 110$  mg/dl. The military aged  $\geq 40$  years showed higher median values of BMI (27.6 vs 25.7 kg/m<sup>2</sup>), TC (215 vs 179 mg/dl), TG (115 vs 88 mg/dl), LDL (144 vs 115.7 mg/dl) and glucose (96.1 vs 90.0 mg/dl) compared with those aged  $< 40$  anos. The officers and sergeants had higher values in all parameters evaluated compared with the squares.

*Keywords:*

Excess weight

Lipid profile

Glucose

Military population

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: jcastro.endoc.hmp@sapo.pt (J. Jácome de Castro).

**Conclusions:** Most of the military studied showed excess weight (67.5%) and 47% had hypercholesterolemia. Our results make us reflect on the need for more studies that assess the eating habits and physical activity in this population.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Atualmente, mais de um bilhão de adultos no mundo tem excesso de peso e pelo menos 300 milhões são clinicamente obesos. Estima-se que 17,6 milhões de crianças com menos de 5 anos, em todo o mundo, apresentam excesso de peso<sup>1</sup>.

Num estudo realizado em jovens portugueses do sexo masculino, observados nas inspeções militares, 15% tinha excesso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) em 1994, percentagem que aumentou em 1999 para 22%. A percentagem de indivíduos obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) era, respetivamente, de 1,4 e 2,3%<sup>2</sup>. Relativamente a um estudo efetuado em militares no Brasil, com idades entre os 19-35 anos, a prevalência de excesso de peso e obesidade é de 75 e 18%, respetivamente. Nos indivíduos que praticam atividade física regular, a prevalência de excesso de peso e obesidade reduz para metade<sup>3</sup>. Vários estudos mostram que grande parte da população militar apresenta excesso de peso<sup>3-5</sup>, o que pode ter impacto no recrutamento e posterior desempenho na atividade física<sup>5</sup>.

Segundo a Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO), dados recolhidos entre 2003-2005, 53,6% da população portuguesa, entre os 18 e 64 anos, tem excesso de peso ou obesidade (39,4% e 14,2%, respetivamente) e 49,8% apresenta um risco cardiovascular aumentado devido a um perímetro da cintura elevado. Este estudo mostra que na meia-idade é o período da vida onde se verifica a maior prevalência de pré-obesidade/obesidade e que esta prevalência é maior nos homens do que nas mulheres.

Resultados semelhantes foram apresentados pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) (2005/2006).

As doenças cardiovasculares continuam a ser principal causa de morte em Portugal e na Europa. 34,1% da população portuguesa morre por doença cardiovascular, sendo a doença cerebrovascular e a doença coronária as mais prevalentes<sup>6</sup>.

Dados fornecidos pela Fundação Portuguesa de Cardiologia sobre o perfil lipídico da população portuguesa apontam para uma parte considerável da população (68,5%) que apresenta um risco moderado para doença cardiovascular (colesterol total  $\geq 190$  mg/dl) e cerca de 23,4% apresenta um risco elevado (colesterol total  $\geq 240$  mg/dl)<sup>7</sup>.

Relativamente à prevalência da hipertensão arterial (HTA) em Portugal, segundo o Estudo de Valsim, 42,62% dos portugueses sofre de HTA<sup>8</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados pelo Prof. Doutor Mário Espiga Macedo, que mostrava que 46,5% dos portugueses com mais de 18 anos eram hipertensos<sup>9</sup>. Na Europa, a prevalência de indivíduos com HTA é de 44%. Já nos EUA e Canadá esta prevalência ronda os 28 e 27%, respetivamente, dos quais 23% estão controlados em oposição aos 8% nos países Europeus<sup>8</sup>. Nos militares brasileiros a prevalência de HTA é de 22%<sup>3</sup>.

Em Portugal, a prevalência de diabetes tipo 2 (DM2) ajustada ao sexo e à idade é de 11,7%. Verificou-se um predomínio no sexo masculino (14,2%) em relação ao sexo feminino (9,5%). Do total de pessoas avaliadas, 6,6% tinham diagnóstico prévio e 5,1% não sabiam que eram diabéticos. Entre os 20-39 anos, a prevalência foi de 2,4%, a qual vai aumentando com a idade para 12,6% (entre os 40-59 anos) e 26,3% (entre os 60-79 anos). 23,2% da população tinha «pré-diabetes»<sup>10</sup>.

## Objetivo

O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular (índice da massa corporal, glicemia, colesterol, triglicéridos e pressão arterial) numa amostra de militares no ativo, bem como caracterizar a sua distribuição por sexo, idade e classe profissional.

## Metodologia

Estudo observacional e transversal, realizado numa unidade militar. Foram recolhidos dados sociodemográficos (sexo, idade e grupo militar) e antropométricos (peso e altura), glicémia, perfil lipídico (colesterol total [CT], lipoproteínas de baixa densidade [LDL], triglicéridos [TG] e lipoproteínas de alta densidade [HDL]) e pressão arterial (PA). A dislipidémia foi definida de acordo com os critérios de: CT  $> 200$  mg/dl, LDL  $> 130$  mg/dl, TG  $> 150$  mg/dl e HDL  $< 40$  mg/dl para os homens e  $< 45$  mg/dl para as mulheres<sup>11</sup>. Foi considerada HTA quando os valores da pressão arterial sistólica (PAS) foram superiores a 140 mm/Hg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mm/Hg<sup>12</sup>. O excesso de peso e obesidade foram caracterizados de acordo com os critérios da OMS, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, respetivamente.

As variáveis quantitativas (idade, CT, TG, HDL, LDL, glicemia, altura, peso, IMC, PAS e PAD) foram descritas através da média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis qualitativas (grupo militar, sexo, CT por grupo, TG por grupo, HDL por grupo, LDL por grupo, glicemia por grupo, IMC por grupo, PA por grupo) foram sumariadas através de frequências absolutas (n) e relativas (%).

A associação de variáveis categóricas independentes foi testada através do teste do Qui-quadrado ou do teste exato de Fisher. As comparações entre 2 grupos relativamente a variáveis quantitativas foram conduzidas através do teste T para amostras independentes ou do correspondente não paramétrico (Mann-Whitney), quando o pressuposto da normalidade não foi verificado. Os testes estatísticos foram efetuados para 2 caudas (bilaterais) considerando-se um nível de significância de 5%.

A análise estatística foi efetuada utilizando o *software* estatístico SPSS®, versão 16.0.

## Resultados

Foram incluídos 83 militares, 86,7% do sexo masculino, com idade média de 33,8 anos (entre os 18-51 anos). Aproximadamente 61% eram oficiais ou sargentos e 39% praças. Verificou-se que o grupo de indivíduos do sexo masculino era essencialmente constituído por oficiais ou sargentos (66,7%) enquanto o grupo de indivíduos do sexo feminino apresentavam uma maior percentagem de praças (72,7%). A média de idades dos oficiais e sargentos foi de 41 anos e a dos praças de 22 anos.

Do total da amostra, verificou-se que 67,5% tinha excesso ponderal e 15,7% tinha obesidade, (IMC médio de 26,5 kg/m<sup>2</sup>). A percentagem de indivíduos com excesso ponderal foi superior nos oficiais e sargentos comparativamente aos praças (80,4 vs. 46,9%,  $p = 0,002$ ), sendo que 37,5% dos praças e 60,8% dos oficiais e sargentos tinha excesso de peso e 9,4% dos praças e 19,6% dos oficiais e sargentos tinha obesidade, figura 1. O IMC mediano registado pelo sexo feminino foi estatisticamente inferior ao registado

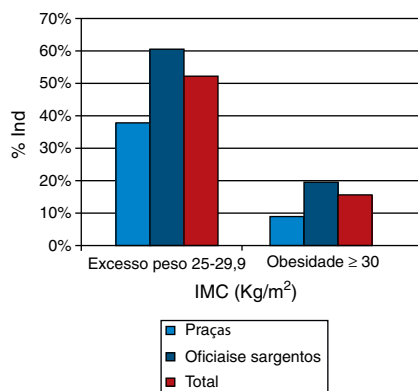


Figura 1. Índice de massa corporal por classe militar.

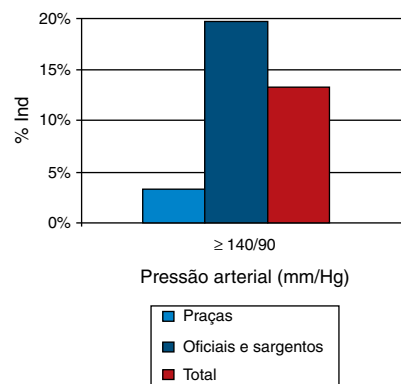


Figura 3. Pressão arterial por classe militar.

pelos indivíduos do sexo masculino (24,0 vs. 26,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,037$ ). A proporção de indivíduos com excesso de peso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) foi superior no sexo masculino comparativamente com o sexo feminino (72,2 vs. 36,4%),  $p = 0,034$ .

Relativamente ao perfil lipídico 47% tinha CT ≥ 200 mg/dl, 19,3% apresentava TG ≥ 150 mg/dl e 51,8% tinha LDL ≥ 130 mg/dl (valores médios de CT- 203,3 mg/dl; LDL- 133,1 mg/dl e TG- 110,4 mg/dl). 15,6% dos praças e 66,7% dos oficiais e sargentos tinha CT ≥ 200 mg/dl. Quanto aos valores de LDL, 15,6% dos praças e 64,7% dos oficiais e sargentos tinha LDL ≥ 130 mg/dl. Apenas 29,4% dos oficiais e sargentos apresentava valores de TG ≥ 150 mg/dl em oposição aos praças que apenas 3,1% tinha os valores de TG elevados, figura 2. Da análise ao perfil lipídico, relativamente ao sexo, apenas os valores medianos de HDL foram estatisticamente diferentes entre os grupos (62 mg/dl no sexo feminino vs. 46 mg/dl no sexo masculino,  $p = 0,001$ ).

Quanto à glicemia de jejum, nenhum apresentava glicemia superior a 110 mg/dl, 27,5% dos oficiais e sargentos e 6,2% dos praças apresentaram valores de glicemia ≥ 100 mg/dl. Os valores medianos da glicemia foram ligeiramente inferiores para o sexo feminino (89 vs. 93 mg/dl,  $p = 0,039$ ).

Relativamente à HTA, aproximadamente 13,3% dos indivíduos apresentaram PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg, sendo a percentagem de oficiais e sargentos superior à dos praças (19,6 vs. 3,1%  $p = 0,044$ , considerando o critério PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg), figura 3. Em termos de valores medianos de PA, o sexo feminino apresentou valores mais baixos (118-74 vs. 122-72 mmHg).

Foram registados valores médios mais elevados de IMC (27,5 vs. 24,8 kg/m<sup>2</sup>), CT (221,8 vs. 173,8 mg/dl), TG (128 vs. 82,3 mg/dl), LDL

(147,5 vs. 110 mg/dl) e glicemia (95,7 vs. 87,3 mg/dl) nos oficiais e sargentos em relação aos praças.

## Discussão

Dos 83 militares estudados 67,5% apresentaram excesso de peso e 47% hipercolesterolemia.

Comparativamente, existem estudos em militares brasileiros<sup>3</sup> e americanos<sup>4,5</sup> que demonstraram que grande parte apresenta também excesso de peso tal como se verificou na nossa população. Esta elevada prevalência de excesso de peso nas populações militares pode não refletir o excesso de massa gorda, mas sim a elevada presença de massa magra, que por sua vez é mais pesada, influenciando deste modo o IMC dos militares.

Relativamente ao perfil lipídico existem estudos que mostram que os níveis de colesterol sérico aumentam com a idade e estão mais elevados nos homens, tal como se verificou na nossa população, em que 39,7% dos oficiais e sargentos apresentavam colesterol elevado comparando com apenas 6% dos praças<sup>7</sup>.

Em relação à HTA, os resultados da nossa população são mais baixos do que os descritos para a população portuguesa. Apenas 13,3% dos militares apresentavam HTA comparativamente com os 42,6% da população portuguesa<sup>8</sup>.

Os oficiais e os sargentos têm resultados mais elevados de IMC, colesterol, HTA e glicemia do que os praças, o que provavelmente está relacionado com a idade superior das 2 primeiras classes. Estes resultados poderão também estar relacionados com a prática regular de atividade física, a qual é mais intensa nos praças.

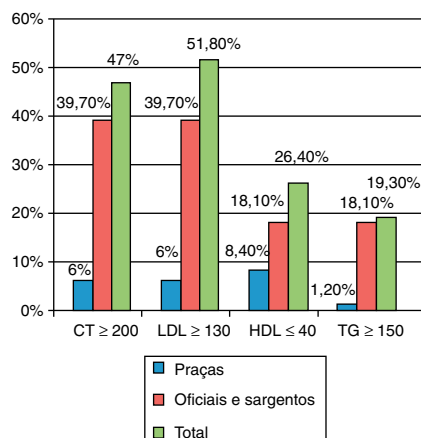


Figura 2. Perfil lipídico por classe militar.

## Conclusão

Os nossos resultados fazem-nos refletir sobre a necessidade de mais estudos que avaliem a composição corporal, os hábitos alimentares e de atividade física desta população. De futuro, é importante não só fazer uma avaliação corporal baseada no IMC, mas também realizar a todos os indivíduos uma bioimpedância, através da qual se pode obter a composição corporal exata do mesmo, em massa gorda e massa magra.

É importante salientar que o excesso ponderal e as doenças associadas podem ter impacto no recrutamento e posterior desempenho na atividade física em missões militares. É essencial a implementação de estratégias de prevenção e educação para a saúde em grupos populacionais específicos onde a prevalência de obesidade, diabetes, dislipidemia, HTA e doenças cardiovasculares estão presentes<sup>2,13</sup>.



## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Obesity and overweight. September 2006.
2. Lacerda Nobre E, Jorge Z, Macedo A, Jácome De Castro J. Tendências do peso em Portugal no final do século XX – Estudo de coorte de jovens do sexo masculino. *Acta Med Port.* 2004;17:205–9.
3. Wenzel D, Souza JM, Souza SB. Prevalence of arterial hypertension in young military personnel and associated factors. *Rev Saúde Pública.* 2009;43. Epub 2009 Sep 25.
4. Haddock CK, Pyle SA, Poston WS, Bray RM, Stein RJ. Smoking and body weight as markers of fitness for duty among U.S. military personnel. *Mil Med.* 2007;172:527–32.
5. Stewart T, May S, Allen HR, Bathalon CG, Lavergne G, Sigrist L, et al. Development of an internet/population-based weight management program for U.S. army. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2.
6. Direção Geral de Saúde. Direção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Divisão de Estatísticas de Saúde. Elementos Estatísticos: Informação Geral: Saúde 2005/2007.
7. Costa J, Borges M, Oliveira E, Gouveia M, Carneiro AV. Incidência e prevalência de hipercolesterolemia em Portugal: uma revisão sistemática de literatura. *Rev Port Cardiol.* 2003;22:569–77 (Parte I), 691–697 (Parte II), 831–833 (Parte III).
8. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência e padrões de tratamento da hipertensão arterial nos cuidados de saúde primários em Portugal. Resultados do Estudo Valsim. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:499–523.
9. de Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal. The PAP Study. *Rev Port J Hypertens.* 2005;23:1661–6.
10. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27:879–81.
11. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462–536.
13. do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira J, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003–2005. *Obes Rev.* 2008;9:11–9.



## Caso clínico

# Abcesso hepático piogénico pós-cirúrgico por *Streptococcus intermedius* num indivíduo diabético tipo 2

João Xavier Jorge\*, Edgar Augusto Panão, Luís Almeida e Sousa, Rui Mesquita, Abel Vale, Mário Júlio Campos, Sofia Mendes e Margarida Ferreira

Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Hospital dos Covões, Coimbra, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Recebido a 8 de novembro de 2011

Aceite a 15 de dezembro de 2011

On-line a 26 de julho de 2013

### Palavras-chave:

Abcesso hepático

Pós-cirurgia

Diabético

### Keywords:

Hepatic abscess

Post chirurgic

Diabetic

## R E S U M O

A frequência do abcesso hepático piogénico é maior nos indivíduos diabéticos do que na população em geral. Estão, com frequência, associados a quadros de colangite recorrente, de litíase das vias biliares ou de diverticulite do cólon. A sua associação a cirurgia gástrica é muito rara. Apresenta-se um caso de abcesso hepático num indivíduo diabético operado a um tumor do estroma gástrico.

Doente diabético tipo 2, de 54 anos, masculino, *caucasiano*, foi internado por epigastralgia intensa, febre, distensão abdominal e diarreia. Tinha sido operado ao estômago (tumorectomia) por tumor do estroma gástrico há 3 meses. A ecografia abdominal revelou dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas e formações hipocogénicas não esclarecidas. A endoscopia digestiva alta confirmou *estômago operado*, sem outras alterações. Feita tomografia axial computadorizada e ressonância magnética colangio-pancreática, *observaram-se* 2 volumosas formações hepáticas com nível líquido, uma de 7,2 × 6,2 cm perihilar e outra de 4 × 4 cm no lobo esquerdo. Foram feitas punção e drenagem dos abscessos, com a saída imediata de 100 cc de líquido purulento, cuja análise bacteriológica foi negativa. A hemocultura revelou a presença de *Streptococcus intermedius* (*S. intermedius*). Foi medicado *ad initio* com tazobactam. A continuação do quadro febril impôs a mudança para imepenem e metronidazol e finalmente o ajuste, de acordo com o antibiograma, para cefotaxima associada a clindamicina, tendo melhorado clinicamente. Teve alta hospitalar e foi marcada consulta de seguimento. Na tomografia axial abdominal de controlo, feita cerca de um mês após o internamento, observou-se ainda imagem de loca, com 5 × 5 cm sem qualquer conteúdo líquido. Após 6 meses da ecografia realizada não evidenciou qualquer lesão hepática. Em conclusão, tratou-se de um caso de abcesso hepático piogénico pós-cirúrgico por *S. intermedius* num paciente diabético tipo 2.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Post surgical piogenic liver abscess by streptococcus intermedius in a type 2 diabetic individual

### A B S T R A C T

The frequency of pyogenic liver abscess is higher in diabetics than in the general population. They are often associated with recurrent cholangitis, presence of biliary stones or diverticulitis of the colon. Its association with gastric surgery is very rare. We report a case of liver abscess in a diabetic individual operated by a gastric stromal tumor.

A 54 years type 2 diabetic Caucasoid male went to the hospital with complaints of severe epigastralgia, fever, abdominal distension and diarrhea. He had been operated by tumorectomia of a gastric stromal tumor 3 month before. The abdominal echography revealed intra and extra hepatic biliary dilatation, and hipo echoic formations in the liver. The digestive upper endoscopies confirmed the tumorectomy and no lesions were seen in the gastro-duodenal mucosa. A computed axial tomography and colangio pancreatic magnetic resonance were performed and allowed to observe two hepatic abscesses with liquid into them, one with 7.2×6.2 cm, peri-hilar and other of 4.0×4.0 cm in the left hepatic lobe. It was punccionned and 100 ml of purulent fluid became from there. The bacteriologic analysis of the pus was negative.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: cambombo@hotmail.com (J. Xavier Jorge).

The hemoculture revealed the presence of *Streptococcus Intermedius*. The patient was treated initially with Tazobactan. The fever continued and other antibiotics were introduced, Imipenem and Metronidazol. Finally, according to the antibiotic sensibility test, the treatment was adjusted to Cefotaxime and Clindamicine. The patient improved. In the control computed axial tomography, performed a month later, there was a locy with 5.0×5.0 cm, without liquid inside. The echography made six month after did not revealed any hepatic lesion. In conclusion, it was a case of hepatic piogenic post chirurgic abscess, caused by *Streptococcus Intermedius*, in a type 2 diabetic individual.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução e objectivo

Os abscessos hepáticos são lesões muito raras, constituindo cerca de 0,03% das causas de internamento em algumas séries. Os abscessos hepáticos piogénicos conformam menos de um sexto dos abscessos hepáticos<sup>1</sup>. A sua frequência é significativamente elevada nos doentes diabéticos, conformando 48,3% em algumas séries<sup>2,3</sup>. Um quadro clínico de dor abdominal, principalmente nos quadrantes superiores, febre, vômito, perda de peso, anorexia geralmente com icterícia e análises com leucocitose neutrófila, elevação da PCR, fosfatase alcalina e hipoalbuminémia é o mais comum<sup>4,5</sup>. A morbidade e a mortalidade nos doentes com abscesso hepático piogénico são relativamente elevadas<sup>6</sup> e relacionam-se com o número de locas do abscesso e a hipoalbuminémia associada. Geralmente, grande parte são considerados criptogénicos por se desconhecer a causa<sup>3</sup>. Naqueles doentes, o microrganismo comumente mais envolvido é a *Klebsiela pneumoniae* (*K. pneumoniae*), seguido da *Escherichia coli*<sup>7,8</sup>. Porém, o *Streptococcus* é um dos organismos microbiológicos as vezes envolvidos<sup>5</sup>. Os fatores mais frequentemente envolvidos na sua gênese são a colangite recorrente<sup>9</sup>, litíase biliar e a diverticulite do cólon<sup>10,11</sup>. Na atualidade, o tratamento do abscesso hepático piogénico é essencialmente a drenagem percutânea, trans-hepática associada a antibioterapia empírica ou específica<sup>10</sup>, apresentando uma eficácia de 81,7-97,2%<sup>12,13</sup>. Todavia, em função de cada caso, a terapêutica cirúrgica é uma opção segura, à qual também se recorre nos casos em que a drenagem percutânea não seja eficaz<sup>5</sup>. Muito raros são os abscessos hepáticos pós-cirúrgicos descritos na literatura. A cirurgia gástrica como causa particular de abscesso hepático piogénico é ainda menos comum. É objetivo deste trabalho apresentar um caso clínico de abscesso hepático piogénico causado por *S. intermedius* num doente diabético tipo 2 operado a um tumor do estroma gástrico.

## Caso clínico

Indivíduo de 54 anos de idade, masculino, *caucasiano*, foi internado por epigastralgia intensa, anorexia, febre, distensão abdominal e diarreia. *O doente era diabético tipo 2 obeso, com bom controlo glicémico*, operado ao estômago (tumorectomia) por um tumor do estroma gástrico 3 meses *antes*. Referia que o quadro *se tinha* iniciado há 2 dias. A palpação abdominal era muito dolorosa, sobretudo nos quadrantes superiores, sem sinais de irritação peritoneal. As análises revelaram Hb 14,3, leucócitos 17.200/ul neutrófilos 87%, glicémia 7,5 mmol/l, creatinina 123 mmol/l, bilirrubina total 16,4 mmol/l, transaminase glutâmica oxalacética (GOT) 109 U/L, transaminase glutâmica pirúvica (GTP) 121 U/L, gama glutamil transpeptidase (GGT) 205 U/L e fosfatase alcalina (FA) 321 U/L e desidrogenase láctica (LDH) 452 U/L. A ecografia abdominal revelou dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas e imagens hipocogénicas não esclarecidas (fig. 1). A endoscopia digestiva alta confirmou a *cirurgia gástrica*, sem lesões. A tomografia axial computadorizada (fig. 2) e a ressonância magnética colangio pancreática (fig. 3) mostraram duas volumosas formações abedadas com nível líquido, uma de 7,2 × 6,2 cm, perihilar e outra de 4 × 4 cm no lobo esquerdo do fígado. Foi feita



**Figura 1.** Imagem de tomografia axial computadorizada abdominal. Observa-se um volumoso abscesso hepático perihilar com cerca de 7 cm de diâmetro.



**Figura 2.** Imagem de ressonância magnética hepato-biliar. Destacam-se na porção esquerda da área hepática 2 coleções líquidas, que são os abscessos hepáticos localizados no lobo esquerdo do fígado.

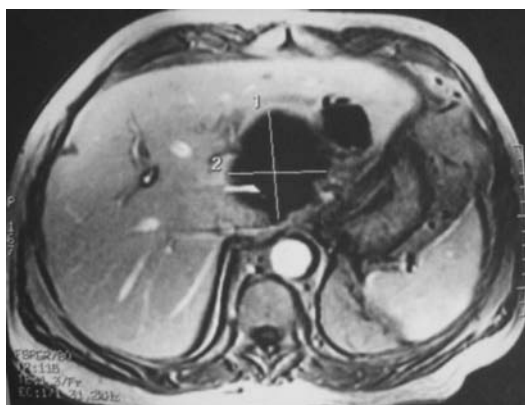
punção ecoguiada dos abscessos, que permitiu a sua drenagem, com saída imediata de 100 ml de líquido purulento (fig. 4). A análise bacteriológica do líquido foi negativa. A realização de várias hemoculturas revelou a presença de *S. intermedius*. O doente estava medicado, inicialmente, com tazobactan. Devido a continuação do estado febril, a terapêutica antibiótica foi substituída por imepenem + metronidazol. Após o resultado da cultura e de acordo com o antibiograma, a antibioterapia foi ajustada para clindamicina e cefotaxina. O doente melhorou clinicamente, as análises *normalizaram* e teve alta hospitalar. Cerca de um mês depois foi feita tomografia axial computadorizada abdominal de controlo, que revelou imagem de loca com 5,5 cm sem qualquer conteúdo (fig. 5). Após 6 meses a ecografia abdominal revelou um fígado sem *as locas atrás referidas*.

## Comentário

O caso reportado, de associação diabetes, indivíduo na casa dos 50, do género masculino, como fatores frequentemente



**Figura 3.** Fotografia mostrando a drenagem percutânea do abscesso hepático. Observa-se a presença de líquido purulento no tubo de drenagem e no saco coletor. A cultura do material purulento foi negativa.



**Figura 4.** Imagem de ressonância magnética abdominal em corte transversal. Salienta-se a presença de 2 grandes cavidades de abscesso hepático, sem líquido, ambas localizadas no lobo esquerdo do fígado. A maior está mais próxima do hilo hepático.



**Figura 5.** Imagem de tomografia axial computadorizada abdominal feita cerca de um mês após a alta do paciente com abscesso hepático piogénico. Observa-se uma pequena cavidade hepática perihilar. Trata-se de um remanescente do abscesso em fase de resolução.

relacionado com a maior frequência do abscesso hepático piogénico, apresentando alterações ligeiras da bilirrubina e das amino transferases assemelha-se a descrições da literatura<sup>14</sup>. Porém, é rara a associação de abscesso hepático com a cirurgia gástrica por tumor do estroma. Está descrito na literatura um caso de associação de tumor do estroma gastrointestinal com o surgimento de um abscesso piogénico<sup>15</sup>. *Todavia, estão reportados* casos de abscessos hepáticos pós-cirurgia a hemorroidas e a diverticulose cólica. Os dados da literatura sugerem que o abscesso hepático piogénico pós-cirúrgico é mais comum quando a intervenção é no aparelho digestivo. Neste caso, a localização dos 2 abscessos no lobo esquerdo do fígado, em maior relação com o estômago, corrobora com o diagnóstico clínico proposto. O microrganismo mais envolvido no abscesso hepático piogénico em diabéticos, de acordo com a literatura, é a *K. pneumoniae*, sendo menos frequentes os casos em que o agente envolvido é um *Streptococcus*. O quadro apresentado pelo doente contribuiu para se fazer um diagnóstico precoce e intervir em tempo útil. Apesar de alguma controvérsia em relação à atitude a seguir nos casos de múltiplos abscessos (punção e/ou drenagem cirúrgica)<sup>10,13</sup>, consideramos que a punção com drenagem percutânea trans-hepática, guiada por ecografia, associada a terapêutica antibiótica, é a medida de eleição<sup>4,12</sup>. Este facto provou ser eficaz, tendo o paciente evoluído de forma favorável após o ajuste do antibiótico de acordo com a sensibilidade bacteriana revelada pelo estudo microbiológico, sem qualquer complicação posterior. Em conclusão, *apresenta-se* um caso de abscesso hepático piogénico pós-cirurgia gástrica causado por *S. intermedius* num doente diabético tipo 2, resolvido com êxito com drenagem percutânea associada a antibioterapia eletiva.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### Bibliografia

- Dieng M, Diop B, Cissé M, Konaté I, Ka O, Dia A, et al. Drainage of liver abscess by "mini-hepatotomy". *Med Trop*. 2009;69:475–6.
- Lee NK, Kim S, Lee JW, Jeong YJ, Lee SH, Heo J, et al. Differentiation of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae* vs non-*Klebsiella pneumoniae*. *Br J Radiol*. 2011;84:518–25.
- Foo NP, Chen KT, Lin HJ, Guo HR. Characteristics of pyogenic liver abscess patients with and without diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:328–35.
- Bosanko NC, Chauhan A, Brookes M, Moss M, Wilson PG. Presentations of pyogenic liver abscess in one UK centre over a 15-year period. *J R Coll Physicians Edinb*. 2011;41:13–7.
- Pang TC, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess: An audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1622–30.
- Malik AA, Bari SU, Rouf KA, Wani KA. Pyogenic liver abscess: Changing patterns in approach. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2:395–401.
- Alsaif HS, Venkatesh SK, Chan DS, Archuleta S. CT appearance of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Radiology*. 2011;260:129–38.
- Chong VH, Zainal-Abidin Z, Hassan H, Chong CF. Rare complications of pyogenic liver abscess. *Singapore Med J*. 2010;51:169–72.
- Law ST, Li KK. Is pyogenic liver abscess associated with recurrent pyogenic cholangitis a distinct clinical entity? A retrospective analysis over a 10-year period in a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:29.
- Heneghan HM, Healy NA, Martin ST, Ryan RS, Nolan N, Traynor O, et al. Modern management of pyogenic hepatic abscess: A case series and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2011;4:80.
- Murarka S, Pranav F, Dandavate V. Pyogenic liver abscess secondary to disseminated streptococcus anginosus from sigmoid diverticulitis. *J Glob Infect Dis*. 2011;3:79–81.
- Nychytaĭlo Mĭu, Moshkivs'kyĭ Hĭu, Kostyliev MV, Lebedieva Elu. Ultrasonographic diapaetics of the hepatic abscess. Possibilities and achievements. (Abstract) *Klin Khir*. 2010;10:12–5.
- Liao WI, Tsai SH, Yu CY, Huang GS, Lin YY, Hsu CW, et al. Pyogenic liver abscess treated by percutaneous catheter drainage: MDCT measurement for treatment outcome. (Abstract) *Eur J Radiol*. 2012;81:609–15.
- Cosme A, Ojeda E, Zamarreño I, Bujanda L, Garmendia G, Echeverría MJ, et al. Pyogenic versus amoebic liver abscesses. A comparative clinical study in a series of 58 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:90–9.
- Kurtz LE, Greenberg RE. Pyogenic liver abscess associated with a gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:232–3.



## Revisão

## Vitamina D—importância da avaliação laboratorial

Márcia Alves<sup>a,\*</sup>, Margarida Bastos<sup>a</sup>, Fátima Leitão<sup>b</sup>, Gilberto Marques<sup>b</sup>,  
Graça Ribeiro<sup>b</sup> e Francisco Carrilho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, HUC-CHUC, EPE, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, HUC-CHUC, EPE, Coimbra, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

## Historial do artigo:

Recebido a 27 de setembro de 2012

Aceite a 2 de dezembro de 2012

On-line a 19 de julho de 2013

## Palavras-chave:

Vitamina D

Doseamento laboratorial

25-hidroxivitamina D

Deficiência

Metabolismo fosfocálcico

## RESUMO

A vitamina D é única entre as vitaminas, pois funciona como uma hormona e pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar. Além dos seus efeitos no metabolismo fosfocálcico, evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de outras patologias não ósseas. O nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D ao refletir a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado. Os níveis de 25(OH)D constituem um espectro contínuo de suficiência de vitamina D. Apesar de controverso, parece existir um «consenso» de que os valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30–32 ng/ml indicam um défice relativo de vitamina D. A vitamina D usada para fins de substituição ocorre em 2 formas principais: o colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina D2). Estas 2 vitaminas são equivalentes; ambas aumentam os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante, sugerindo uma absorção equivalente. As últimas orientações da *Endocrine Society* sugerem o rastreio do défice de vitamina D apenas em indivíduos em risco e não na população em geral. Nestes doentes, recomenda-se a medição da 25(OH)D sérica circulante, por um método analítico fiável. O défice de vitamina D é definido por um valor de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml (50 nmol/l). Em indivíduos em risco recomenda-se a ingestão de vitamina D na dieta, de acordo com a idade e situações especiais (gravidez, amamentação, obesidade e toma concomitante de fármacos). Para o tratamento e prevenção do défice de vitamina D sugere-se a utilização de qualquer das isoformas (vitamina D2 ou vitamina D3), em dose dependente do grupo etário e das necessidades específicas. Para obtenção dos benefícios não calcémicos da vitamina D, a *Endocrine Society* recomenda a suplementação com vitamina D para prevenção de quedas. No entanto, não se recomenda a suplementação além das necessidades diárias recomendadas, com o objetivo de prevenir a doença ou morte cardiovascular ou aumentar a qualidade de vida.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Vitamin D – importance of laboratory evaluation

## ABSTRACT

Vitamin D is unique among vitamins, as it acts as a hormone and may be synthesized in the skin from exposure to sunlight. In addition to its effects on phosphorus-calcium metabolism, recent evidence correlates insufficient levels of vitamin D with an increased risk of developing other diseases, not bone related. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) is the best indicator of vitamin D body content, as it reflects the vitamin obtained from dietary intake and exposure to sunlight, as well as the conversion of vitamin D from fatty deposits in liver. 25(OH)D levels form a continuous spectrum of vitamin D sufficiency. Although controversial, there appears to be a “consensus” that plasma levels of 25(OH)D below 30–32 ng/ml indicates a relative deficiency of vitamin D. Vitamin D used for replacement occurs in two major forms: cholecalciferol (vitamin D3) and ergocalciferol (vitamin D2). Both vitamins are equivalent, both increase serum levels of 25(OH)D similarly, suggesting an equivalent absorption. The latest *Endocrine Society* guidelines suggest screening for vitamin D deficiency only in individuals at risk and not in the general population. In these patients, it is recommended the measurement of 25(OH)D circulating in serum, by a reliable analytical method. The vitamin D deficiency is defined by a value of 25(OH)D less than 20 ng/ml (50 nmol/l). In individuals at risk, it is recommended the intake of dietary vitamin D, according to the age and special medical conditions (pregnancy, breastfeeding, obesity

## Keywords:

Vitamin D

Laboratory assay

25-hydroxyvitamin D

Deficiency

Phosphorus-calcium metabolism

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: marcia.ines.alves@gmail.com (M. Alves).

and concomitant intake of drugs). For treatment and prevention of vitamin D deficiency it is suggested the use of any of the isoforms (vitamin D2 or vitamin D3) in an age-dependent and individual dose. To obtain the non-calcemic benefits of vitamin D, the *Endocrine Society* recommends vitamin D supplementation to prevent its decrease. However, supplementation beyond the recommended daily dose is not recommended for the purpose of preventing cardiovascular death or increase quality of life.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

O papel da vitamina D na regulação do metabolismo fosfocálcico, assegurando, entre outras funções, uma mineralização óssea normal, é há muito conhecido. Evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de outras patologias não ósseas: doenças cardiovasculares, hipertensão, neoplasias, diabetes, esclerose múltipla, demência, artrite reumatóide, doenças infecciosas. Os diferentes efeitos da vitamina D são mediados por vários recetores em diferentes localizações, que regulam mais de 200 genes. Além dos recetores presentes no intestino e no osso, recetores de vitamina D foram identificados no cérebro, próstata, mama, cólon, células do sistema imunitário, do músculo liso vascular e em miócitos cardíacos<sup>1,2</sup>. Valores plasmáticos suficientes de vitamina D são, portanto, fundamentais para manter uma boa saúde em geral.

## Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é única entre as vitaminas, pois funciona como uma hormona e pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar (radiação ultravioleta na faixa de 290–315 nm) (fig. 1). Uma parte da vitamina D vem ainda de fontes alimentares (entre 100–200 UI por dia)<sup>3</sup>.

Existem várias formas químicas da vitamina D. As 2 formas principais são a vitamina D2 (ou ergocalciferol) e a vitamina D3 (ou colecalciferol). A vitamina D2 é obtida da irradiação ultravioleta do ergosterol (esterol da membrana de fungos e invertebrados) e é encontrada naturalmente em leveduras e cogumelos expostos à luz solar. A vitamina D3 é obtida da irradiação ultravioleta do

precursor do colesterol - 7-dihidrocolesterol (naturalmente presente na pele de animais ou no leite) - sendo sintetizada na pele e encontrada naturalmente nos peixes gordos como o salmão, a cavala e o arenque<sup>4</sup>.

As condições ambientais, hormonais, genéticas e nutricionais influenciam os níveis plasmáticos de vitamina D<sup>5</sup>.

A síntese de vitamina D através da pele é bastante variável, dependendo da pigmentação, latitude, estação do ano, vestuário, idade, uso de protetor solar e condições meteorológicas locais. Os níveis de vitamina D são consideravelmente mais baixos na raça negra do que na raça branca, devido à maior pigmentação da pele. Nas latitudes nórdicas, estes níveis reduzem cerca de 20% desde o final do verão até meados do inverno, no entanto, 30 minutos de exposição corporal ao sol durante o verão rapidamente originam vitamina D suficiente<sup>4,5</sup>.

Os níveis de vitamina D podem ainda variar de acordo com fatores hormonais, genéticos e nutricionais. Por exemplo, o Índice de Massa Corporal (IMC) correlaciona-se de forma indireta com os valores séricos de vitamina D, que são menores em obesos. Esta diferença pode ser parcialmente explicada pela diminuição da atividade física e exposição solar em obesos<sup>5</sup>.

A vitamina D (D2, D3 ou ambas) ingerida é incorporada em quilomicrons, que são absorvidos no sistema linfático e entram na circulação venosa.

A vitamina D que vem da pele ou da dieta é biologicamente inerte e requer uma primeira hidroxilação no fígado, pela 25-hidroxilase, a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D, forma parcialmente hidrossolúvel com uma semivida curta, que circula ligada às proteínas de ligação). Esta requer mais uma hidroxilação a nível renal, pela 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), para formar a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]2D), a forma biologicamente ativa da vitamina D. Esta forma circula em concentrações inferiores às da 25(OH)D, mas tem uma afinidade muito maior para o recetor e é biologicamente mais potente<sup>5</sup>.

Vários tecidos e células possuem atividade 1 $\alpha$ -hidroxilase. A produção local de 1,25(OH)2D pode ser responsável pela regulação de mais de 200 genes, que podem justificar muitos dos benefícios pleiotrópicos na saúde que estão associados à vitamina D<sup>3</sup>.

A forma ativa interage com o recetor nuclear da vitamina D presente na maioria dos tecidos e células do organismo. No intestino delgado, a 1,25(OH)2D estimula a absorção intestinal do cálcio. Sem vitamina D, apenas 10–15% do cálcio da dieta e cerca de 60% do fósforo são absorvidos. A suficiência de vitamina D aumenta a absorção de cálcio e fósforo em 30–40% e em 80%, respetivamente. No osteoblasto, a 1,25(OH)2D interage com o recetor da vitamina D, induzindo os monócitos imaturos a tornarem-se osteoclastos maduros, que dissolvem a matriz e mobilizam cálcio e outros minerais do esqueleto. No rim, a 1,25(OH)2D estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular.

A 1,25(OH)2D tem ainda um amplo espectro de outras ações biológicas, incluindo a inibição da proliferação celular e a indução da diferenciação terminal, a inibição da angiogénese, a estimulação da produção de insulina, a inibição da produção de renina e a estimulação da produção de catelicidina dos macrófagos<sup>3</sup>.

Além disto, a 1,25(OH)2D estimula a sua própria destruição através do aumento da expressão da 24-hidroxilase (CYP24R), que

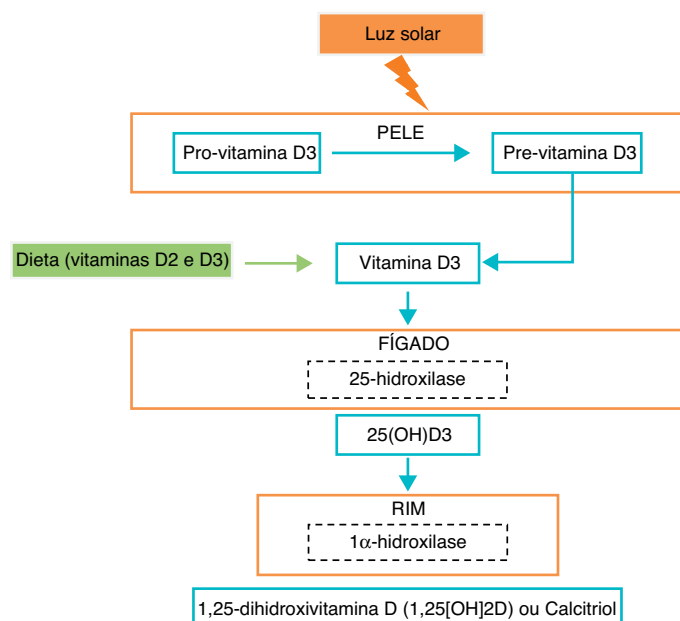


Figura 1. Metabolismo da vitamina D. Adaptado de N Engl J Med 2011;364:248–54.

metaboliza a 25(OH)D e a 1,25(OH)<sub>2</sub>D em formas hidrossolúveis inativas.

### Efeitos pleiotrópicos da vitamina D

Um número crescente de estudos associa a insuficiência de vitamina D com um maior risco de desenvolver diversas patologias. Um estudo prospetivo que acompanhou, durante 5 anos, 1.739 participantes sem doença cardiovascular prévia mostrou que os indivíduos com hipertensão arterial (HTA) e níveis de 25(OH)D < 15 ng/mL apresentaram um risco 2 vezes superior de eventos cardiovasculares em comparação com aqueles com níveis superiores a 15 ng/mL<sup>2</sup>. Uma análise de 454 indivíduos, sem doença cardiovascular diagnosticada previamente e que desenvolveram enfarte de miocárdio (EAM) ou doença coronária durante 10 anos de seguimento, assim como de 900 indivíduos no grupo de controlo, indicou que o risco de EAM duplicou nos indivíduos com níveis de 25(OH)D < 15 ng/mL, em comparação com aqueles com níveis > 30 ng/mL<sup>6</sup>. Um estudo de seguimento de 7 anos de 3.258 indivíduos que tinham sido encaminhados para angiografia coronária mostrou que a diminuição dos níveis de 25(OH)D (7,6 ng/mL vs. 13,3 ng/mL vs. 18,9 ng/mL vs. 28,4 ng/mL) estava associada a um risco crescente de mortalidade global e mortalidade cardiovascular<sup>7</sup>.

A análise conjunta de 2 estudos com 880 casos de cancro da mama e 880 casos controlo demonstrou que mulheres com níveis séricos de 25(OH)D de cerca de 52 ng/mL tiveram um risco 50% inferior de desenvolver cancro da mama em comparação com aquelas com níveis < 13 ng/mL<sup>8</sup>. Uma análise de 1.394 mulheres na pós-menopausa com cancro da mama e 1.365 casos controlo sugeriu que a concentração sérica de 25(OH)D está inversamente associada, de forma significativa, com o risco de cancro da mama, especialmente em níveis < 20 ng/mL<sup>9</sup>. Um ensaio de 4 anos, incluindo 1.085 mulheres saudáveis, ingerindo suplementos de placebo, cálcio ou cálcio + vitamina D mostrou que a suplementação com vitamina D reduzia em 77% o risco relativo de desenvolver cancro<sup>10</sup>.

Uma metaanálise de 8 estudos prospetivos, que incluiu 1.822 doentes com cancro do cólon e 868 com cancro retal, mostrou uma associação inversa entre os níveis circulantes de 25(OH)D e o cancro colorretal, com uma associação mais significativa nos doentes com cancro retal<sup>11</sup>.

O risco de esclerose múltipla numa população branca de 148 doentes e 296 casos controlo demonstrou ser 51% inferior para os indivíduos com níveis de 25(OH)D > 40 ng/mL, comparativamente com níveis < 30 ng/mL<sup>12</sup>. Um estudo incluindo 103 doentes e 110 controlos mostrou que, para cada aumento sérico de 4 ng/mL nos níveis de 25(OH)D, a probabilidade de desenvolver esclerose múltipla em mulheres reduz 19%<sup>13</sup>. Numa população de 206 doentes com poliartrite inflamatória inicial, uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e a avaliação do Disease Activity Score (DAS) foi encontrada: a cada aumento de 10 ng/mL de 25(OH)D foi associada uma diminuição de 0,3 no DAS<sup>14</sup>.

Num estudo de coorte com 10.366 crianças, a suplementação de vitamina D com doses diárias de 2.000 UI foi associada a uma redução de 78% no risco de desenvolver diabetes tipo 1, comparativamente com doses mais baixas<sup>15</sup>. Uma metaanálise de 4 estudos com um total de 1.429 casos e 5.026 controlos demonstrou que crianças que receberam suplementos de vitamina D tiveram uma redução de 29% no risco de desenvolver diabetes tipo 1, em comparação com as crianças sem suplemento<sup>16</sup>. Um seguimento de 10 anos de 524 adultos não diabéticos demonstrou uma associação inversa entre os níveis basais de 25(OH)D e o desenvolvimento futuro de anomalias da glicémia e insulinoresistência<sup>17</sup>.

Outros estudos mais recentes têm corroborado estes resultados, demonstrando um papel importante da vitamina D no desenvolvimento de anomalias metabólicas, obesidade e diabetes<sup>18,19</sup>.

### Doseamento de vitamina D

A forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, não fornece informação fidedigna sobre o conteúdo corporal de vitamina D, dado que, na presença de défice desta vitamina, há elevação da paratormona (PTH), o que irá aumentar a atividade renal da 1 $\alpha$ -hidroxilase, promovendo a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Como a primeira existe em maior concentração que a segunda, com o aumento da conversão, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode ser normal mesmo em situação de défice de vitamina D<sup>20</sup>.

O nível sérico de 25(OH)D é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D ao refletir a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado<sup>21</sup>.

Embora existam vários métodos de dosear a 25(OH)D (por radioimunoensaio, ensaios enzimáticos e cromatografia líquida com espectrometria de massa), a precisão e exatidão destes testes continua problemática<sup>22</sup>. Esta avaliação laboratorial demonstrou alguns problemas ao longo do tempo, com uma variabilidade marcada de métodos e resultados entre diferentes laboratórios. Apesar da melhoria dos ensaios da 25(OH)D, a variabilidade dos resultados laboratoriais está sempre presente. A imprecisão analítica de qualquer método quantitativo resulta das limitações do próprio método, humanas e instrumentais, que dificultam a aplicação de limites diagnósticos rígidos<sup>20</sup>.

A avaliação exata do conteúdo corporal baseia-se na medição do nível total de 25(OH)D (25-hidroxivitamina D2 (25(OH)D2) + 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3)). Alguns imunoensaios são equipotentes na medição de 25(OH)D2 e 25(OH)D3, enquanto outros detetam preferencialmente uma das formas. Assim, alguns imunoensaios podem levar a erros de interpretação e classificação clínica<sup>22</sup>.

Métodos antigos de doseamento dependiam da ligação competitiva às proteínas ou de imunoensaios para medição da 25(OH)D e incluíam uma etapa de extração de solvente para remover os esteróis das proteínas de ligação. Esta etapa de extração de solvente procurou-se substituir com agentes bloqueadores. Na prática clínica, o sucesso desta abordagem «block and displace» é limitado, conduzindo a resultados erroneamente elevados de 25(OH)D, com elevada imprecisão.

Para resolver os problemas decorrentes dos métodos de imunoensaio desenvolveram-se técnicas de medição de 25(OH)D baseadas em espectrometria de massa. Tais métodos normalmente envolvem tratamento prévio da amostra para separar a 25(OH)D da sua proteína de ligação, seguido por cromatografia líquida e quantificação, utilizando espectrometria de massa. Embora estes métodos permitam a medição simultânea da 25(OH)D2 e da 25(OH)D3, a harmonização do método é limitada e não há nenhuma preparação de referência ou calibrador consensual para a 25(OH)D<sup>23</sup>.

Desde 1985 existem ensaios que medem com precisão os níveis totais de 25(OH)D, graças a anticorpos que são coespecíficos para a 25(OH)D2 e a 25(OH)D3. O ensaio de RIA 125I 25(OH)D definiu o padrão para o diagnóstico clínico da deficiência nutricional de vitamina D e tem sido utilizado na maioria dos estudos correlacionando-o com o risco de desenvolver várias doenças<sup>24</sup>.

À medida que procuramos compreender os recentes papéis da vitamina D na saúde e na doença, a importância da sua medição exata torna-se essencial. É necessária melhor concordância entre os métodos, tanto para permitir a comparação mais significativa entre



os estudos de investigação como para facilitar um acordo sobre os objetivos mínimos adequados a uma terapêutica de substituição ideal com vitamina D<sup>23</sup>.

## Défi ce de vitamina D

### Definição e epidemiologia

O valor limiar e até a nomenclatura utilizada para descrever o défi ce de vitamina D é controversa, sendo usadas várias denominações por diferentes autores (insuficiência, deficiência, hipovitaminose). Além disto, a variabilidade dos métodos laboratoriais e a ausência de valores de referência globalmente aceites, dificulta ainda mais esta classificação.

Os níveis plasmáticos de 25(OH)D constituem um espectro contínuo de suficiência de vitamina D. Apesar da controvérsia, parece existir um «consenso» de que os valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30-32 ng/ml indicam um défi ce relativo de vitamina D. Este valor de corte foi sugerido com base no papel da vitamina D na absorção de cálcio e fósforo. Assim, uma deficiência de vitamina D menos grave causa malabsorção de cálcio, conduzindo a hiperparatiroidismo secundário, com resultante aumento do turnover ósseo e conseqüente perda de massa óssea. A relação da 25(OH)D com a PTH é inversa e em vários estudos encontra-se um ponto de inflexão perto dos 20-30 ng/mL. A malabsorção do cálcio não ocorre até valores graves de deficiência de vitamina D, devido à resposta da PTH, com conseqüente manutenção dos níveis de 1,25(OH)2D<sup>25</sup>.

Foi recentemente sugerido que o ponto no qual deixa de ocorrer produção hepática de 25(OH)D, por saturação da 25-hidroxilase, pode ser usado para definir o limite inferior da suficiência de vitamina D. Provavelmente, o valor «ótimo» de 25(OH)D é confundido pelos diferentes níveis desta vitamina, nos diferentes tecidos-alvo, necessários à sua ação biológica<sup>26</sup>.

Além disso, é possível que o valor de 25(OH)D para um ótimo funcionamento fisiológico possa diferir entre diferentes indivíduos. Alguns dados sugerem ainda variações na degradação da vitamina D por prováveis diferenças na capacidade da 24-hidroxilase, dependentes da raça.

No entanto, existe uma concordância de opiniões que estabelece como baixo um valor de 25(OH)D inferior a 30-32 ng/mL<sup>27,28</sup>.

Existem 2 razões para a definição do limite inferior do intervalo normal de 25(OH)D ser 30 ng/ml, apesar de recentemente serem questionáveis<sup>5</sup>. Primeiro, está demonstrado que é abaixo deste valor que os níveis de PTH se elevam; segundo, a absorção ativa de cálcio é a ideal quando o nível de 25(OH)D é 30 ng/ml<sup>29</sup>.

Os níveis séricos ideais de 25(OH)D são aqueles para os quais a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de PTH reduzidos e o maior benefício para o osso e função muscular são obtidos, sendo atualmente recomendado que sejam superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l)<sup>3</sup>.

Quando este limiar é aplicado, a prevalência de défi ce de vitamina D torna-se muito elevada (52-77%)<sup>30-32</sup>. Um limiar menos restrito (défi ce < 20 ng/mL) identifica défi ce de vitamina D em 18-36% da população<sup>33</sup>.

Apesar da diferença nos métodos de doseamento, no limiar da normalidade e nas populações estudadas a prevalência do défi ce de vitamina D além de elevada, tem apresentado uma tendência crescente<sup>20</sup>.

### Causas

As fontes alimentares de vitamina D (D2 ou D3) são escassas e de conteúdo não significativo na maioria dos casos. As principais são os

óleos de peixe e os produtos alimentares enriquecidos, como os produtos lácteos e pão<sup>20,34</sup>. Além do défi ce dietético, outras condições podem originar valores séricos de vitamina D abaixo do desejável, incluindo falta de exposição solar (um fator de proteção solar de 30 reduz a síntese de vitamina D na pele em 95%<sup>3</sup>), malabsorção (doença inflamatória intestinal, doença celíaca, cirurgia gástrica, doença biliar ou polipose intestinal), uso de anticonvulsivantes (p. ex. fenobarbital, fenitoína) ou glicocorticóides a longo prazo.

Lucas et al.<sup>35</sup> avaliaram os valores de ingestão de cálcio e de vitamina D numa amostra constituída por 1.456 mulheres adultas, não especificamente sofrendo de osteoporose (idades compreendidas entre os 18-92 anos; média + desvio padrão de 52,5 ± 14,9 anos), e representativa da população feminina residente na cidade do Porto. Neste estudo foi observada uma ingestão de cálcio inferior à recomendada em 58,1% das mulheres com idades superiores a 70 anos; para a vitamina D a proporção de mulheres com aporte insuficiente foi bastante maior variando entre 70,5% na população com idade inferior a 30 anos e 96% entre os 60-69 anos de idade.

### Tratamento

A vitamina D usada para fins de substituição ocorre em 2 formas principais: o colecalciferol (vitamina D3, a forma animal natural) e o ergocalciferol (vitamina D2, derivado das plantas).

Em Portugal existem no mercado vários suplementos vitamínicos contendo a vitamina D, a maioria em associação com outros elementos. Nestes suplementos, a vitamina D é disponibilizada sob a forma de D2 ou D3. Estudos sugerem que estas 2 vitaminas são equivalentes; ambas aumentam os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante, sugerindo uma absorção equivalente. Foi demonstrado, no entanto, que, apesar dos aumentos dos níveis séricos de 25(OH)D serem semelhantes após 3 dias nos doentes tratados com vitamina D3, os níveis séricos de 25(OH)D continuam a aumentar atingindo valores máximos após 14 dias. Nos doentes tratados com vitamina D2 os níveis séricos de 25(OH)D caem rapidamente; ao 14.º dia estes valores são idênticos aos observados antes do tratamento<sup>36,37</sup>.

Embora as vitaminas D3 e D2 sejam estruturalmente semelhantes, as diferenças entre elas são suficientes para causar uma resposta variável nos imunoensaios usados para medir as formas hidroxiladas dessas preparações.

Em Portugal, a Direção Geral de Saúde (DGS) publicou em abril de 2008 uma Circular Informativa aconselhando 700-800 UI/dia de vitamina D nas pessoas com idade > 65 anos com osteoporose<sup>38</sup>. Segundo dados da *The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA*<sup>39</sup> a dose tóxica da vitamina D situa-se acima das 2.000 UI/dia. Para além disso, não foi observada toxicidade com o uso continuado da vitamina D3 em doses até 10.000 UI/dia, numa população adulta saudável<sup>40</sup>. Também o uso de doses elevadas (100.000 UI de vitamina D3, de 4 em 4 meses) se revelou seguro numa população adulta e saudável com idade superior a 65 anos<sup>41</sup>.

### Fármacos disponíveis no mercado português

No mercado português estão disponíveis 5 formas ativas para suplementação de vitamina D, cada uma com indicações específicas (tabela 1).

### Rastreio

O rastreio de défi ce de vitamina D faz-se através do doseamento da 25(OH)D. Apenas devem ser rastreadas as populações em risco, nomeadamente idosos, institucionalizados, grávidas e mulheres



**Tabela 1**  
Fármacos disponíveis no mercado português,

Princípio ativo	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol	Alfacalcidol	Paricalcitol
Nome comercial	Vigantol®	Dedrogyl®	Rocaltrol®	Etalpa®	Zemplar®
Forma farmacêutica	Sol. Oral 10 ml	Sol. Oral 10 ml	Cápsulas	Sol. Oral 10 ml Cápsulas	Cápsulas Sol. Injetável 1 ml
Dose e composição	0,5 mg/ml (1 ml = 30 gotas = 20.000 UI vit. D3)	0,15 mg/ml (1 ml = 30 gotas)	0,25 µg	2 µg/ml (sol. Oral) 0,25 µg, 0,5 µg ou 1 µg (cápsulas)	1 µg ou 2 µg (Cápsulas) 5 µg/ml (Sol. Injetável)
Indicações	Carência de vitamina D; osteodistrofia renal; hipoparatiroidismo; raquitismo			Prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo associado à insuficiência renal crónica	
Reações adversas	Hipervitaminose (anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, poliúria, sede, suores, vertigens, aumento das concentrações de cálcio e fosfatos no sangue e urina)				
Contraindicações e precauções	Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificação metastática. Monitorizar o cálcio sérico, especialmente em doentes a tomar digitálicos ou insuficientes renais. Gravidez e aleitamento			Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia. Monitorizar a paratormona, o cálcio e fósforo séricos. Gravidez e aleitamento	
Interações	Digitálicos, tiazidas, anticonvulsivantes e antiácidos			Digitálicos, cetoconazol, colestiramina e antiácidos	
Posologia	Ajuste individual da dose diária, dependendo da calcémia A ingestão total de cálcio não deve exceder os 800 mg/dia Dose inicial recomendada variável, dependendo da situação clínica e do grupo etário, com ajuste periódico após monitorização da calcémia			Dose muito variável, dependendo das concentrações da paratormona, do cálcio e fósforo séricos, da situação clínica e do grupo etário, com ajustes periódicos após a sua monitorização	
Notas	O tratamento é limitado a 7 dias, salvo casos excepcionais		O seu uso requer cuidados especiais, incluindo a avaliação periódica do cálcio plasmático e o controlo adequado da ingestão de cálcio	A solução injectável só deverá ser administrada após sessões de hemodiálise	A via de administração habitual do medicamento é intravenosa através do acesso vascular durante a hemodiálise

Fonte: adaptado de *Prontuário Terapêutico*, Infarmed, edição 2011

pós-menopausa (maior risco de fraturas), não sendo custoeffectivo rastrear a população em geral.

### Recomendações atuais

As últimas orientações da *Endocrine Society*<sup>3</sup>, publicadas em 2011, sugerem o rastreio do défice de vitamina D apenas em indivíduos em risco e não na população em geral. Nestes doentes, recomenda-se a medição da 25(OH)D sérica circulante por um método analítico fiável. O défice de vitamina D é definido por um valor de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml (50 nmol/l).

O doseamento de 1,25(OH)2D sérica não se recomenda para avaliação rotineira de défice de vitamina D. O seu doseamento é importante apenas na monitorização de certas patologias, como as doenças congénitas e adquiridas do metabolismo da vitamina D e fosfato.

Em indivíduos em risco recomenda-se a ingestão de vitamina D na dieta (tabela 2). As crianças entre 0-1 anos necessitam, no mínimo, de 400 IU/dia (1 IU = 25 ng) de vitamina D. As crianças com um ano ou mais (até 18 anos) necessitam de, no mínimo, 600 IU/dia para maximizar o desenvolvimento ósseo. No entanto, para manter os níveis séricos de 25(OH)D persistentemente acima de 30 ng/ml (75 nmol/L) pode ser necessária uma quantidade mínima de 1.000 IU/dia de vitamina D. Os adultos entre os 19-50 anos necessitam de, no mínimo, 600 IU/dia de vitamina D para otimizar a função muscular e óssea. Para manter valores de vitamina D persistentemente acima de 30 ng/ml, pode ser necessário 1.500-2.000 IU/dia de vitamina D. Todos os adultos com 50-70 anos necessitam de, pelo menos, 600 IU/dia. Com mais de 70 anos as necessidades de vitamina D sobem para 800 IU/dia. Para manter os níveis acima de 30 ng/ml podem ser necessários suplementos de vitamina D até 1.500-2.000 IU/dia.

Mulheres grávidas e a amamentar necessitam, no mínimo, de 600 IU/dia de vitamina D, com necessidade de 1.500-2.000 IU/dia para manter níveis séricos de 25(OH)D acima de 30 ng/ml.

Crianças e adultos obesos e aqueles sob medicação anticonvulsivante, glicocorticóides, antifúngicos (p. ex. cetoconazol) e antirretrovirais devem receber, no mínimo, 2-3 vezes mais vitamina D que o seu grupo etário, de forma a satisfazer as necessidades corporais de vitamina D.

O limite superior tolerável de manutenção de vitamina D (UL), que não deve ser excedido sem supervisão médica, deve ser de 1.000 IU/dia em crianças até aos 6 meses, 1.500 IU/dia em crianças dos 6 meses ao 1 ano de idade, 2.500 IU/dia em crianças entre os 1-3 anos, 3.000 IU/dia dos 4-8 anos e 4.000 IU/dia para todos os indivíduos acima dos 8 anos de idade.

No entanto, valores mais elevados, de cerca de 2.000 IU/dia em crianças dos 0-1 anos, 4.000 IU/dia dos 1-18 anos e 10.000 IU/dia para indivíduos a partir dos 19 anos, podem ser necessários para corrigir o défice de vitamina D.

A *Endocrine Society* sugere a utilização de qualquer das isoformas (vitamina D2 ou vitamina D3) para o tratamento e prevenção do défice de vitamina D.

Em crianças dos 0-1 anos de idade, com défice de vitamina D, sugere-se tratamento com 2.000 IU/dia de vitamina D2 ou vitamina D3 ou com 50.000 IU semanais, durante 6 semanas, de forma a atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de terapêutica de manutenção de 400-1.000 IU/dia. Crianças dos 1-18 anos de idade, com défice de vitamina D, devem ser tratadas com 2.000 IU/dia de vitamina D2 ou vitamina D3 por um período mínimo de 6 semanas, ou com 50.000 IU de vitamina D2 uma vez por semana, durante pelo menos 6 semanas, para atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de terapêutica de manutenção com 600-1.000 IU/dia.

**Tabela 2**Indicações da *Endocrine Society* para a ingestão de vitamina D em indivíduos em risco

Grupos de indivíduos	Ingestão dietética de vitamina D em indivíduos em risco	
	Dose diária mínima recomendada	Dose diária necessária para 25(OH)D > 30 ng/ml
< 1 ano	400 IU	1.000 IU
1-18 anos	600 IU	1.000 IU
19-50 anos	600 IU	1.500-2.000 IU
50-70 anos	600 IU	1.500-2.000 IU
> 70 anos	800 IU	1.500-2.000 IU
Grávidas e em amamentação	600 IU	1.500-2.000 IU
Crianças e adultos obesos ou sob anticonvulsivantes, glicocorticóides, antifúngicos ou antivirais (SIDA)	2-3 vezes mais, de acordo com escalão etário	2-3 vezes mais, de acordo com escalão etário

Sugere-se que todos os adultos com déficit de vitamina D sejam tratados com 50.000 IU de vitamina D2 ou D3, uma vez por semana, durante 8 semanas, ou o seu equivalente de 6.000 IU/dia de vitamina D2 ou vitamina D3, para atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de terapêutica de manutenção com 1.500-2.000 IU/dia.

Em doentes obesos, doentes com síndromes de malabsorção e doentes sob medicação que afeta o metabolismo da vitamina D, sugere-se uma dose mais elevada (2-3 vezes maior; no mínimo 6.000-10.000 IU/dia) de vitamina D para corrigir o déficit de vitamina D e manter um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de terapêutica de manutenção com 3.000-6.000 IU/dia.

Em doentes com produção extrarrenal de 1,25(OH)2D sugere-se monitorização seriada dos níveis séricos de cálcio e 25(OH)D durante o tratamento com vitamina D para prevenir a hipercalcemia.

Em doentes com hiperparatiroidismo primário e déficit de vitamina D sugere-se tratamento com vitamina D, de acordo com as necessidades, monitorizando os níveis séricos de cálcio.

Para obtenção dos benefícios não calcêmicos da vitamina D, a *Endocrine Society* recomenda a suplementação com vitamina D para prevenção de quedas. No entanto, não se recomenda a suplementação além das necessidades diárias recomendadas, com o objetivo de prevenir a doença ou morte cardiovascular ou aumentar a qualidade de vida.

### Experiência de um laboratório central (laboratório de hormonologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

O método de ensaio laboratorial utilizado (*Liaison 25 OH Vitamin D Total*<sup>®</sup>) utiliza tecnologia de imunoensaio quimioluminescente (CLIA) para a determinação quantitativa de 25(OH)D e outros metabolitos hidroxilados da vitamina D no soro humano, plasma-EDTA ou plasma com lítio-heparina, a usar na avaliação da quantidade de vitamina D.

Este é um imunoensaio quimioluminescente competitivo (CLIA) direto, que determina a quantidade de 25(OH)D total no soro ou plasma. Durante a primeira incubação, a 25(OH)D é dissociada da sua proteína de ligação e liga-se ao anticorpo específico na fase sólida. Ao fim de 10 minutos é adicionado o marcador vitamina D ligado a um derivado de isoluminol. Após uma segunda incubação de 10 minutos, o material não ligado é removido com um ciclo de lavagem. Subsequentemente, os reagentes iniciadores são então adicionados e inicia-se uma reação quimioluminescente rápida. O sinal de luz é medido por um fotomultiplicador como unidades de luz relativas (RLU), sendo inversamente proporcional à concentração de 25(OH)D nos calibradores, nos controlos ou nas amostras.

Os valores séricos ou plasmáticos de 25(OH)D medidos encontram-se entre 4,0-150 ng/ml. A concentração de 25(OH)D é apresentada em ng/ml. Para converter os resultados para unidades SI utiliza-se o seguinte cálculo: ng/ml x 2,5 = nmol/l.

É importante que cada laboratório estabeleça o seu próprio intervalo de referência, representativo da sua população típica.

A especificidade de deteção das diferentes formas da vitamina D é a seguinte: 25(OH)D2 - 104%; 25(OH)D3 - 100%, vitamina D2 - < 1%, vitamina D3 - < 1%, 1,25(OH)2 vitamina D2 - 40%, 1,25(OH)2 vitamina D3 - 17%, 3-*epi*-25-OH vitamina D3 - < 1%.

O resultado do imunoensaio não sofre alterações com a hemólise (até 200 mg/dl de hemoglobina), lipémia (até 549 mg/dl de triglicéridos), bilirrubinemia (até 20 mg/dl bilirrubina) ou colesterolémia (até 259 mg/dl colesterol). No entanto, pode ser afetado por oscilações de temperatura, pelo que o ambiente laboratorial deve ser controlado. A contaminação bacteriana das amostras ou ciclos repetidos de congelação-descongelação podem ainda afetar os resultados do teste. Deve ainda ter-se em conta que o anticorpo utilizado neste ensaio revela reatividade cruzada com muitos metabolitos dihidroxilados da vitamina D; nos humanos, estes compostos estão presentes naturalmente em concentrações picomolares.

Os resultados dos ensaios devem ser usados em conjunto com outros dados clínicos e laboratoriais para ajudar o clínico a tomar decisões individuais de gestão dos pacientes numa população adulta.

Pode usar-se soro humano, plasma EDTA, plasma com lítio-heparina ou tubos SST. Recomenda-se o uso de amostras em jejum, mas não é necessário. O sangue deve ser recolhido assepticamente por punção venosa, deve permitir-se que coagule e o soro deve ser separado do coágulo logo que possível. Os espécimes podem ser armazenados em frascos de vidro ou de plástico. Não são necessários aditivos ou conservantes para manter a integridade da amostra. As amostras com partículas, turvação, lipémia ou restos de eritrócitos podem precisar de clarificação por filtração ou centrifugação antes de testar.

Evitar testar tanto amostras puramente hemolisadas ou lipémicas, como amostras que contenham partículas ou que apresentem contaminação microbiana óbvia. Se o ensaio for efetuado no prazo de 120 horas após a recolha da amostra, as amostras devem ser mantidas a 2-8 °C; caso contrário, devem ser conservadas congeladas (a -20 °C ou a uma temperatura inferior). Se as amostras forem armazenadas congeladas, misturar bem as amostras descongeladas antes de testar. Evitar os ciclos repetidos de congelação-descongelação. Verificar a presença de bolhas de ar e, se necessário, remover as mesmas antes de realizar o ensaio. O volume mínimo necessário é de 250 ul de amostra para o primeiro teste e 25 ul mais para cada teste adicional.

**Tabela 3**  
Resultados dos pedidos de doseamento de 25-OHD no tempo de estágio

Informação clínica	Exemplos	N.º de pedidos	% de pedidos
Hiperparatiroidismo	Adenoma das paratiróides, hipercalcemia, hipofosfatemia	207	15,3
Hipoparatiroidismo	Paratireoidectomia, hipocalcemia	93	6,9
Patologia osteometabólica	Osteoporose, osteopenia, condrocalcinoses, osteogênese imperfeita	74	5,5
Patologia reumática/inflamatória	Artrite reumatóide, lupus, d. de Behcet	46	3,4
Patologia osteoarticular não especificada	Artralgias, mialgias, fraturas ósseas	46	3,4
Patologia tireoideia benigna	Bócio, tireoidite, hipotireoidismo, hipertireoidismo	54	4,0
Outras patologias endócrinas	Diabetes, hipogonadismo, obesidade, neoplasias endócrinas, HTA, atraso de crescimento	253	18,7
Patologia renal	IRC, transplante renal, sínd. nefrótico	257	19,0
Patologia gastrointestinal/desnutrição	Anorexia nervosa, síndromes de mal absorção intestinal, cirrose hepática	59	4,4
Neoplasias (não endócrinas)	Tubo digestivo, pulmão, ginecológicas	66	4,9
Infeções	Febre, pneumonia, infecção urinária, HIV	64	4,7
Outros	Anemia, gravidez, doenças do SNC, fibrose quística	133	9,8
Total		1.352	100,0

### Resultados no tempo de estágio

No período de 1/09/2010 a 31/12/2010, foi determinada a 25(OH)D, no laboratório dos HUC em 2.071 pacientes, 61,3% do sexo feminino e 38,7% do sexo masculino, com uma média de idades de 54,0 anos.

Os pedidos de doseamentos efetuados tiveram origem, na sua maioria, em doentes acompanhados nos serviços de medicina interna (38,2%) e de endocrinologia (21,3%).

A informação clínica foi associada aos pedidos em apenas 65,3% dos casos (1.352 pedidos). Nestes, as informações foram variadas, sendo a maioria por insuficiência renal crónica, sem menção de alteração do metabolismo fosfocálcico. As patologias endócrinas mais frequentemente enumeradas foram o hiperparatiroidismo (207 casos; 15,3% do total), o hipoparatiroidismo (93 pedidos; 6,9% do total) e a diabetes mellitus (76 casos; 5,6% do total). A informação clínica dos pedidos efetuados apresenta-se na tabela 3.

Os resultados obtidos mostraram valores de 25(OH)D inferiores a 30 ng/mL em 88,1% dos doentes avaliados, sendo que 65% do total de doentes apresentava valores inferiores a 20 ng/mL (média 11,3 ng/mL).

Esta elevada prevalência de défice de vitamina D está em concordância com os doseamentos de PTH efetuados nos mesmos doentes. O doseamento conjunto de PTH foi realizado apenas em 1.069 pacientes (51,6% do total). Os resultados mostram valores elevados em 55,3% dos doentes avaliados, com uma média de valores de 221,3 pg/mL.

Em conclusão, verificou-se que a falta de correlação clínica, dada pela informação associada aos pedidos de 25(OH)D, é muito frequente, dificultando a interpretação dos resultados analíticos.

A maioria dos doseamentos efetuados mostrou uma elevada prevalência de défice de vitamina D (25(OH)D < 30 ng/mL em 88,1% dos doentes avaliados), o que se pode explicar pelo contexto de internamento e doença ativa nestes doentes.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### Bibliografia

- Holick M. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135:2739S-48S.
- Wang TJ. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.
- Holick MF, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248-54.
- Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174-80.
- Dobnig H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340-9.
- Garland CF. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:708-11.
- Abbas S. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer - results of a large case-control study. *Carcinogenesis.* 2008;29:93-9.
- Lappe JM. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
- Lee JELH, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ, Wu K, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: The Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res.* 2011;4:735-43.
- Munger KL. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc.* 2006;296:2832-8.
- Kragt J. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 2009;15:9-15.
- Patel S. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143-9.
- Hypponen E. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500-3.
- Zipitis CS. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93:512-7.
- Forouhi NG. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes.* 2008;57:2619-25.
- Choi HSKK, Lim CY, Rhee SY, Hwang YC, Kim KM, Kim KJ, et al. Low serum vitamin D is associated with high risk of diabetes in Korean adults. *J Nutr.* 2011.
- Bellia AGC, D'Adamo M, Lombardo M, Tesaro M, Donadel G, Gentileschi P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med.* 2011.
- Binkley N. Low vitamin D status: Definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010;39:287-301.
- IOM report on calcium and vitamin D. In: Medicine 10, editor. Washington, DC. Disponível em: <http://www.iom.edu/vitaminD>; 2010 [consultado 1 Jun 2011].
- Binkley NKD, Lensmeyer G. 25-Hydroxyvitamin D measurement 2009: A review for clinicians. *J Clin Densitom.* 2009;12:417-27.
- Beastall GRS. Vitamin D reinvented: Implications for clinical chemistry. *Clinical Chemistry.* 2008;54:630-2.
- Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: Challenges and needs. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:507S-10S.
- Need AGNB. Misconceptions-vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium. *Bone.* 2008;42:1021-4.
- Bischoff-Ferrari HA. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
- Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:489-94.
- Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1244-50.
- Steingrimsdottir LGO, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005;294:2336-41.
- Ginde AALM, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169:626-32.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-54.

32. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1214–22.
33. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1519–27.
34. Pisco L, Barros H, Mascarenhas M, Carvalheiro M, Cantista P, Láíns J, et al. Declaração Portuguesa da Vitamina D. 2009.
35. Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de cálcio e vitamina D numa amostra urbana de mulheres portuguesas. *Arq Med.* 2005;19:7–14.
36. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3015–20.
37. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5387–91.
38. Orientação técnica sobre suplementos de cálcio e vitamina D em pessoas idosas (2008).
39. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press; 2011.
40. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:6–18.
41. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469.



## Revisão

# Elevação isolada da paratormona após paratireoidectomia por hiperparatiroidismo primário

Ana Maia Silva\*, Marta Almeida Ferreira, Cláudia Freitas e Fátima Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Recebido a 15 de setembro de 2012

Aceite a 28 de novembro de 2012

On-line a 26 de julho de 2013

### Palavras-chave:

Paratormona

Hiperparatiroidismo primário

Insuficiência renal crónica

Vitamina D

## R E S U M O

A elevação isolada da paratormona (PTH) associada a normocalcemia tem surgido em alguns doentes com hiperparatiroidismo primário (HPTP) submetidos a paratireoidectomia com intenção curativa. Vários fatores têm sido associados a essa elevação, nomeadamente o défice de vitamina D, a hipomagnesemia e a insuficiência renal crónica, situações em que a elevação da PTH é encarada num quadro de hiperparatiroidismo secundário. No entanto, a possibilidade da elevação isolada da PTH ser um primeiro sinal de persistência ou recorrência do hiperparatiroidismo primário, inserida em situações de HPTP normocalcémico, também deve ser ponderada. Os autores discutem os fatores etiológicos passíveis de estarem implicados nesta entidade clínica e o seu tratamento, bem como as situações de persistência de elevação de PTH apesar de revertidos os fatores de risco tratáveis e ainda as situações de hiperparatiroidismo primário normocalcémico.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Postoperative parathyroid hormone elevation after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

### A B S T R A C T

Postoperative elevation of parathyroid hormone (PTH) after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism has been reported in some patients. It may occur just after surgery, being detected in the first postoperative test analysis, or it can appear later on, after a period of time with normal PTH. Several factors have been implicated in the isolated PTH elevation, such as vitamin D or magnesium deficiencies or even chronic renal failure, which represent cases of secondary hyperparathyroidism. However, the possibility of persistent or recurrent primary hyperparathyroidism (including normocalcemic primary hyperparathyroidism) must also be considered. The authors discuss etiological factors which may be associated with elevated PTH and their treatment, as well as cases of persistently elevated PTH despite correction of treatable risk factors. Normocalcemic primary hyperparathyroidism is also discussed.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Parathyroid hormone

Primary hyperparathyroidism

Chronic renal failure

Vitamin D

## Introdução

A paratireoidectomia com intenção curativa é o tratamento de eleição para os casos de hiperparatiroidismo primário (HPTP) com indicação cirúrgica. Em centros experientes podem ser alcançadas taxas de cura do HPTP superiores a 95% com esta cirurgia<sup>1,2</sup>. A cura é, de uma forma geral, definida como a normalização da calcemia aos 6 meses após a cirurgia e os casos de doentes que mantêm

níveis de cálcio elevados depois desse período são tidos como de persistência da doença inicial<sup>3,4</sup>.

No entanto, mesmo em situações de aparente cura cirúrgica do HPTP, alguns doentes desenvolvem elevação isolada da PTH ao longo do tempo de seguimento pós-operatório, não acompanhada de aumento da calcemia. São situações de elevação isolada da PTH ou de persistência de PTH elevada.

### Elevação isolada da paratormona

O HPTP é uma doença caracterizada por hiperprodução da PTH e consequente hipercalcemia. Pode ser causado por hiperplasia, lesão

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anamaiasilva@gmail.com (A. Maia Silva).

adenomatosa ou carcinoma de uma ou mais glândulas paratiroides, as glândulas endócrinas secretoras de paratormona.

O tratamento cirúrgico desta patologia é a paratiroidectomia, que convencionalmente consiste na exploração cervical bilateral com identificação das 4 paratiroides e exérese daquelas com aspeto anormal à macroscopia e/ou resultado anátomo-patológico intraoperatório sugestivo de lesão<sup>5</sup>. A abordagem cirúrgica minimamente invasiva tem ganho preferência entre os cirurgiões dedicados a esta área, graças ao aperfeiçoamento dos exames de imagem com localização pré-operatória das glândulas paratiroides anormais e à técnica de doseamento perioperatório da PTH<sup>5</sup>.

No seguimento de uma cirurgia de HPTP aparentemente curativa, pode ser detetada elevação isolada da PTH, uma entidade que tem merecido crescente atenção dos clínicos que se dedicam a esta área.

É uma situação clínica frequentemente transitória com uma prevalência variável entre 12-43% de acordo com os estudos<sup>6,7</sup>.

A elevação da PTH pode ocorrer em diferentes períodos dos pós-operatório dos doentes, quer na primeira determinação pós-operatória da PTH quer ao longo do tempo de seguimento (elevação após um período de normalização inicial). Uma avaliação retrospectiva da prevalência de elevação isolada da PTH, em 82 doentes submetidos a paratiroidectomia com intenção curativa por HPTP, num centro hospitalar em Portugal, revelou que 31,7% (n=26) dos doentes teve pelo menos uma situação de elevação isolada da PTH, a maioria deles (58%) após um período de normalização inicial com a cirurgia<sup>8</sup>.

Esta elevação parece ser mais frequente em doentes que apresentam níveis mais elevados de PTH na fase pré-operatória, menor taxa de declínio de PTH perioperatória e, portanto, um nível mais elevado de PTH no último doseamento perioperatório. Relativamente aos doentes com PTH normalizada após a paratiroidectomia não parece, no entanto, haver diferenças significativas nos sintomas e sinais pré-operatórios ou nos níveis de cálcio<sup>5,7,9</sup>.

Embora os mecanismos patogénicos ainda não estejam totalmente esclarecidos, a elevação da PTH após paratiroidectomia por HPTP pode ser um processo de resposta fisiológica adaptativa a distúrbios patológicos ou uma situação de persistência/recorrência da doença inicial. Para muitos doentes o aumento da PTH pode mesmo ser de origem multifatorial.

Alguns fatores podem contribuir para o aumento da secreção da PTH, designadamente a deficiência de vitamina D, diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da PTH, perda renal de cálcio e a remineralização óssea<sup>6</sup>. As situações de elevação da PTH relacionada com qualquer um destes fatores etiológicos enquadram-se no hiperparatiroidismo secundário. São situações que podem estar camufladas pelo próprio HPTP e muitas vezes só depois da paratiroidectomia é que são detetadas. A identificação de fatores passíveis de causarem hiperparatiroidismo secundário deve ser feita preferencialmente no pré-operatório, para que a correção dos fatores tratáveis seja iniciada atempadamente e sejam minorados os riscos de elevação persistente da PTH após a cirurgia.

## Fatores associados a elevação isolada da paratormona

### Deficiência de vitamina D

Níveis elevados de vitamina D inibem a secreção de PTH nas paratiroides, por intermédio da ligação do complexo formado pelo recetor de vitamina D (VDR) e a vitamina D ativada (1,25[OH<sub>2</sub>] D3) ao elemento de resposta da vitamina D com ação negativa na região promotora do gene da PTH, no núcleo das células das paratiroides<sup>10</sup>. Níveis elevados de cálcio também promovem inibição da taxa de transcrição do gene da PTH, através da ação dos recetores sensíveis ao cálcio nas paratiroides, contribuindo para a inibição da

secreção daquela hormona. Pelo contrário, com o défice de vitamina D ou a hipocalcemia há desinibição da secreção de PTH e os seus níveis séricos aumentam. Níveis de vitamina D inferiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) já se associam a níveis séricos de PTH elevados<sup>11</sup>. Vários fatores podem contribuir para que os doentes tenham défice de vitamina D, nomeadamente défices dietéticos, redução da exposição solar (quer pela utilização de protetores solares de fator elevado ou pela tendência atual para passar menos tempo ao ar livre) e mesmo a obesidade. Esta pode associar-se a menor biodisponibilidade da vitamina D por aumento da retenção desta hormona lipossolúvel no tecido adiposo<sup>10,11</sup>.

Vários estudos têm demonstrado a presença de níveis inferiores de vitamina D em doentes com persistência de PTH elevada, quando comparados com aqueles com PTH normalizada após paratiroidectomia, bem como entre doentes suplementados apenas com cálcio relativamente aos que recebem cálcio e vitamina D<sup>4-6</sup>.

### Insuficiência renal crónica

Também a insuficiência renal crónica (IRC) se pode associar a elevação da PTH. É uma das causas mais comuns de hiperparatiroidismo secundário e deve-se essencialmente à redução da produção da enzima responsável pela hidroxilação da vitamina D, a  $\alpha$ 1-hidroxilase renal. A redução da hidroxilação renal da vitamina D inativa (25[OH<sub>2</sub>] D3) na forma ativada tem o mesmo efeito nas paratiroides que o défice de vitamina D, ou seja, redução da secreção da PTH e aumento dos níveis séricos desta hormona. Ao mesmo tempo, esta deficiência «relativa» de vitamina D por redução da forma ativada promove aumento da resistência à ação da PTH no osso, nomeadamente nos osteoblastos<sup>10</sup>.

Por outro lado, a hiperfosfatemia que advém da reduzida depuração do fosfato na IRC parece também ativar diretamente a secreção da PTH nas paratiroides e do FGF-23 (*fibroblast growth factor*) no osso, fator fosfatúrico que, em estudos elaborados em ratos, se associou também a inibição da 1 $\alpha$ -hidroxilase e, portanto, da vitamina D ativada<sup>12</sup>.

### Hipomagnesemia

A hipomagnesemia também parece ser uma causa de resistência à ação periférica da PTH, mas os mecanismos etiopatogénicos envolvidos, no entanto, ainda não são totalmente conhecidos<sup>13</sup>.

O magnésio é absorvido no intestino de uma forma não dependente da vitamina D e é um catião fundamental no metabolismo da glicose e na função do ATP<sup>14</sup>. Tem sido sugerido que a depleção de magnésio a nível intracelular impede a normal secreção de PTH nas paratiroides e a libertação de cálcio pelo osso mediada por esta hormona, com conseqüente hipocalcemia.

### Hipercaleiúria

A redução dos níveis séricos de cálcio que resulta da hipercaleiúria induz um aumento da secreção da PTH e aumento da reabsorção óssea de cálcio na tentativa de suplantar esse défice. É uma situação passível de ser corrigida com diuréticos tiazídicos mas que, não sendo tratada, pode evoluir para uma secreção autónoma de PTH sob a forma de um hiperparatiroidismo terciário<sup>6</sup>.

### Remineralização óssea

Atualmente, as formas de doença óssea resultantes do HPTP não atingem a gravidade necessária para haver perda óssea generalizada com formação de lesões fibrosas císticas. Os doentes são diagnosticados mais precocemente numa fase em que o principal achado é um aumento da taxa de remodelação óssea. Esta é

essencialmente ao nível do osso cortical do rádio, conferindo aos doentes um risco aumentado de fraturas<sup>15</sup>.

Após a cirurgia corretiva do HPTP, a queda abrupta dos níveis circulantes da paratormona pode promover a ocorrência de uma situação clínica geralmente transitória denominada «*hungry bone*». Caracteriza-se pela rápida entrada de cálcio no tecido ósseo e aumento marcado da remineralização óssea. Pode provocar hipocalcemia, embora geralmente tratável com suplementação de cálcio e vitamina D<sup>16,17</sup>.

Este aumento da remodelação óssea e da remineralização do osso cortical no pós-operatório parece ser mais frequente em doentes de raça negra e nos que apresentam sintomas do foro músculo-esquelético no pré-operatório<sup>6,7</sup>. A elevação da fosfatase alcalina óssea e a menor densidade mineral óssea na avaliação pré-operatória também poderão ser marcadores de risco aumentado para esta síndrome<sup>6,18</sup>.

Geralmente, esta remineralização óssea é autolimitada, ocorrendo habitualmente nos 2 primeiros anos após a cirurgia para o HPTP. A partir desse ponto, a estimulação das paratiroides diminui e a paratormona normaliza<sup>7</sup>.

### Efeitos adversos da elevação isolada da paratormona

A elevação persistente da PTH, independentemente da causa, parece ter efeitos adversos sobre vários sistemas de órgãos. Assim, vários estudos têm demonstrado aumento da taxa de hipertensão arterial, infarto do miocárdio, angor e insuficiência cardíaca bem como aumento da morbi-mortalidade por causa cardiovascular em doentes com PTH elevada<sup>6,19</sup>. O maior risco de osteoporose e fraturas ósseas também tem sido sugerido em doentes com elevação persistente da paratormona<sup>9</sup>.

### Hiperparatiroidismo persistente/recorrente e hiperparatiroidismo normocalcémico

O hiperparatiroidismo persistente refere-se às situações de hiperparatiroidismo que não resolveram com o tratamento cirúrgico, ou seja, em que há persistência da hipercalcemia e elevação da paratormona logo no pós-operatório. O hiperparatiroidismo recorrente, por outro lado, diz respeito aos casos em que há recorrência da hipercalcemia após um período de normalização inicial.

A elevação persistente da PTH em doentes que não apresentam nenhum fator causal identificável deve fazer suspeitar de uma secreção autónoma de paratormona. Assim, é possível que essa elevação represente o primeiro sinal de que o HPTP não foi curado com a cirurgia e se esteja perante uma situação de persistência/recorrência do HPTP inicial. É mais frequente ocorrer em casos de hiperplasia poliglandular relativamente aos adenomas<sup>3,9</sup>. A hiperplasia pode só estar evidente de forma microscópica nas glândulas paratiroides aparentemente normais, suprimidas por um adenoma produtor de PTH e não excisadas cirurgicamente<sup>7</sup>.

O estudo imagiológico destes casos, com ecografia cervical e cintigrafia das paratiroides com tecnécio<sup>99m</sup> seriadas, deve ser por isso ponderado, principalmente em situações de elevação de PTH por períodos superiores a um ano, ainda que nem sempre seja imediatamente detetável tecido paratiroideu hiperfuncionante residual<sup>9</sup>.

O teste da sobrecarga oral com cálcio, que pode contribuir para o diagnóstico de HPTP (porque a supressibilidade da PTH nesses casos é menor relativamente aos controlos), parece ser de menor valor na distinção da etiologia da elevação de PTH no pós-operatório, além de que não pode ser aplicado em situações de insuficiência renal ou défice de vitamina D<sup>4,19,20</sup>.

O HPTP normocalcémico é uma forma de hiperparatiroidismo primário, assim designado pelo facto de a calcemia ser normal,

apesar de haver evidência de secreção autónoma de PTH pelas paratiroides. Algumas explicações têm surgido para explicar a ausência de hipercalcemia nesta patologia, nomeadamente a resistência tubular renal à ação da PTH (e ausência de elevação da reabsorção renal de cálcio observada nos HPTP hipercalcémicos), a inadequação da avaliação do cálcio total em detrimento do ionizado nestes doentes (até 50% dos doentes classificados como normocalcémicos poderão ter cálcio livre elevado) e ainda o facto de o HPTP normocalcémico poder ser uma fase inicial ou forma leve de HPTP clássico<sup>21,22</sup>. Lowe et al.<sup>21</sup> demonstraram, num estudo longitudinal em doentes com elevação isolada de PTH (com exclusão dos casos de hiperparatiroidismo secundário), que 19% passaram de normo para hipercalcémicos ao fim de 3 anos de avaliação e vários doentes foram desenvolvendo outras manifestações de HPTP ao longo do tempo, como nefrolitíase, osteoporose de novo ou fraturas.

Um fator que parece predizer o desenvolvimento de hipercalcemia durante o seguimento dos casos de HPTP normocalcémico é o cálcio sérico basal, geralmente mais elevado nos doentes que ficam hipercalcémicos relativamente aos outros. No entanto, também tem sido sugerido haver uma relação entre a idade mais elevada dos doentes, a maior taxa basal de excreção urinária de cálcio e um valor médio de PTH mais elevado e o desenvolvimento de hipercalcemia<sup>21-23</sup>.

O facto de estes doentes com HPTP normocalcémico poderem desenvolver características clínicas relevantes ao longo do tempo que lhes podem conferir indicação cirúrgica, como osteoporose e fraturas, mesmo que nunca haja aparecimento de hipercalcemia, faz com que esta patologia se assuma como sintomática e não um tipo de HPTP assintomático como poderia inicialmente ser julgado<sup>21-23</sup>.

### Conclusão

A elevação isolada da paratormona é uma situação que tem sido registada numa frequência variável que chega a atingir os 43% de doentes com hiperparatiroidismo primário submetidos a paratiroidectomia com intenção curativa.

Vários fatores têm sido relacionados com este fenómeno, nomeadamente o défice de vitamina D, a insuficiência renal crónica, a hipomagnesemia e a remineralização óssea, situações em que a elevação de PTH se enquadra num hiperparatiroidismo secundário.

Os doentes com fatores passíveis de condicionarem elevação da PTH devem, idealmente, ser identificados no período pré-operatório e a correção dos fatores tratáveis deve ser iniciada logo que possível.

Os doentes com persistência da elevação de paratormona apesar de corrigidos os défices subjacentes, devem ser submetidos a um estudo mais aprofundado, nomeadamente com ecografia cervical e cintigrafia das paratiroides, principalmente naquelas situações em que a elevação da hormona persiste por mais de um ano.

A identificação de secreção autónoma de PTH, sob a forma de HPTP persistente/recorrente normocalcémico (com ou sem desenvolvimento posterior de hipercalcemia) pode não ser evidente numa primeira investigação, mas uma vigilância clínica mais apertada dos doentes deve ser mantida, dado o aumento de risco cardiovascular e a possibilidade de os doentes poderem, nalgum momento, desenvolver características clínicas que representem novamente indicação cirúrgica.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg.* 2000;232:331–9.
2. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235:665–72.
3. Caron NR, Sturgeon C, Clarck OH. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:335–45.
4. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, Botti G, Henry JF. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2001;182:15–9.
5. Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery.* 2005;138:1130–6.
6. Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:57–62.
7. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:275–9.
8. Maia Silva A, Almeida Ferreira M, Dores J, Carvalho R, Palma I, Amaral C, et al. Elevação isolada da paratormona após paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário (abstract). *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;6:144.
9. Mizrachi A, Gilat H, Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head & Neck.* 2009;31:1456–60.
10. Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:63–8.
11. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471–8.
12. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19:429–35.
13. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1616–22.
14. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008;35:215–37.
15. Kronenberg M, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Metabolic bone disease. In: Saunders, editor. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11<sup>th</sup> ed. 2007. p. 1293.
16. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative Hungry-Bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36:1314–9.
17. Tisell LE, Jansson S, Nilsson B, Lundberg PA, Lindstedt G. Transient rise in intact parathyroid hormone concentration after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:665–9.
18. Nordenstrom E, Westerdahl J, Isaksson A, Lindblom P, Bergenfelz A. Patients with elevated serum parathyroid hormone levels after parathyroidectomy: Showing signs of decreased peripheral parathyroid hormone sensitivity. *World J Surg.* 2003;27:212–5.
19. Monchik JM, Lamberton RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1992;112:1103–9.
20. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A. Oral Calcium load test: Diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism. *Surgery.* 1990;108:1026–31.
21. Lowe H, McMahan DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001–5.
22. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4641–8.
23. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:106–9.





## Revisão

## Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico

Daniela Guelho<sup>a,\*</sup>, Isabel Paiva<sup>a</sup> e Manuela Carvalheiro<sup>b</sup><sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 17 de outubro de 2012

Aceite a 28 de maio de 2013

On-line a 25 de julho de 2013

*Palavras-chave:*

Diabetes mellitus tipo 1

Tipo 2

Diabetes autoimune no adulto

Fisiopatologia

## RESUMO

**Introdução:** A diabetes mellitus é maioritariamente subdividida em diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). No entanto, a existência de fatores genéticos, imunológicos e metabólicos partilhados entre estas 2 entidades e a evidência clínica de uma forma de diabetes autoimune diagnosticada no adulto (LADA) sugerem a possibilidade de uma continuidade fisiopatológica.

**Objetivo:** Descrever os principais mecanismos genéticos, imunológicos e metabólicos comuns ao desenvolvimento de DM1 e de DM2. Fundamentar a hipótese de um contínuo fisiopatológico entre os 2 principais subtipos de diabetes.

**Métodos:** Pesquisa sistematizada na base de dados da PubMed de artigos originais ou de revisões sistemáticas publicados até abril de 2013. Os termos de pesquisa utilizados foram: «type 1 diabetes mellitus»; «type 2 diabetes mellitus»; «latent auto-immune diabetes in adults»; «pathophysiology».

**Conclusões:** A LADA assume, sob o ponto de vista fisiopatológico, uma posição intermédia entre a DM1 e a DM2 com partilha de mecanismos genéticos e imunológicos. Verificou-se que a autorreatividade celular e apoptose da célula  $\beta$  não são processos exclusivos da DM1 e que a insulino-resistência, sendo um elemento fulcral na patogénese da DM2, condiciona uma progressão mais rápida da DM1. A expressão fenotípica da diabetes resulta assim do desequilíbrio criado entre estes mecanismos fisiopatológicos, ao longo da evolução da doença. Mais do que a classificação do doente num destes subtipos de diabetes é o reconhecimento dos mecanismos conducentes às alterações metabólicas que permite uma terapêutica adequada. A definição de LADA como entidade isolada poderá vir a ser retirada.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Diabetes mellitus – a «continuum» pathophysiological

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus is mainly subdivided into type 1 diabetes (DM1) or type 2 (DM2). The existence of genetic, metabolic and immunological mechanisms involving these two entities, and clinical evidence of an autoimmune form of diabetes diagnosed in adults (LADA), suggests the possibility of a pathophysiological continuity.

**Objective:** To describe the main genetic, immunological and metabolic mechanisms common to the development of DM1 and DM2. To support the hypothesis of a pathophysiological continuum between the two main subtypes of diabetes.

**Methods:** Systematic search in PubMed database of the original articles or systematic reviews published until April 2013. The search terms used were: «type 1 diabetes mellitus», «type 2 diabetes mellitus», «latent auto-immune diabetes in adults», «pathophysiology».

**Conclusions:** LADA assumes, under the pathophysiological point of view, an intermediate position between DM1 and DM2, sharing genetic and immunological mechanisms. It was found that self-reactivity and apoptosis of the  $\beta$  cell are not exclusive processes of DM1, and that insulin resistance, being a key factor in the pathogenesis of DM2, determines a more rapid progression of DM1. Phenotypic expression of diabetes results from the imbalance created between these pathophysiological mechanisms, along the course of the disease. More than the classification of the patient in a subtype of diabetes it is the

*Keywords:*

Diabetes mellitus type 1

Type 2

Latent autoimmune diabetes in adults

Pathophysiology

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: daniela.guelho@hotmail.com (D. Guelho).

recognition of mechanisms leading to metabolic changes that allows an adequate therapy. The definition of LADA as an isolated entity could be withdrawn.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Classificada pela Organização Mundial de Saúde em 4 subtipos etiologicamente distintos<sup>1</sup>, na prática clínica a diabetes mellitus assume-se maioritariamente sob a forma de diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Numa distinção simplista, a DM1 parece resultar de uma destruição da célula  $\beta$  pancreática essencialmente na decorrência de fenómenos autoimunes, e a DM2 parece variar entre um estado de insulino-resistência predominante com défice insulínico relativo e um predomínio do defeito secretor com insulino-resistência associada<sup>2</sup>.

Na prática, com base nestes pressupostos, o diagnóstico de DM1 estabelece-se geralmente em doentes jovens, magros, com manifestações clínicas e analíticas compatíveis com insulinopenia, sendo confirmado pela presença de autoanticorpos antigénios específicos ou de determinados alelos do antigénio leucocitário humano (HLA). A DM2, por ausência de marcadores específicos, normalmente diagnostica-se após exclusão de DM1 ou de outras causas determinantes de hiperglicemia, nomeadamente outras endocrinopatias<sup>3</sup>.

A existência de uma forma de diabetes autoimune diagnosticada no adulto, denominada «latent auto-imune diabetes in adults» (LADA), sugere a possibilidade de uma continuidade fisiopatológica entre estas entidades. Recentes estudos europeus revelaram que aproximadamente um décimo (9,7%) dos doentes com diabetes diagnosticada entre os 30-70 anos apresentam uma forma autoimune da doença, sendo a LADA mais prevalente que a diabetes mellitus tipo 1 clássica<sup>4</sup>. O diagnóstico de LADA baseia-se em 3 critérios: (1) idade superior a 30 anos; (2) positividade para pelo menos um dos 4 autoanticorpos identificados na DM1; e (3) ausência de necessidade de insulino-terapia nos primeiros 6 meses após o diagnóstico<sup>5</sup>. Além da presença de autoimunidade com disfunção imunomediada da célula  $\beta$  em doentes com características fenotípicas de DM2, verificou-se que também existe partilha de características genéticas, tanto da DM1<sup>6-8</sup> como da DM2<sup>9</sup>, e que a insulino-resistência também integra a sua etiopatogenia<sup>10</sup>.

Desta forma, a existência de fatores imunológicos, genéticos e metabólicos que se podem associar simultaneamente à DM1 e à DM2 dificulta o estabelecimento de um diagnóstico clínico imediato e definitivo em cada doente, e acima de tudo permite fundamentar a hipótese de um «continuum» fisiopatológico dos diferentes subtipos de diabetes tradicionalmente definidos. Assim, pode ser questionado o rigor da individualização da LADA como definindo uma entidade clínica e fisiopatológica isolada<sup>11</sup>.

## Predisposição genética

### Diabetes mellitus tipo 1

O locus IDDM1 da região HLA Classe II, no braço curto do cromossoma 6 (6p21), codifica múltiplos genes envolvidos na função e regulação da resposta imune e constitui o principal determinante genético da DM1<sup>7</sup>. O risco associado ao genótipo HLA é definido pela combinação de alelos de suscetibilidade e de proteção. O maior risco é conferido pelos haplótipos de predisposição: HLA-DQA1\*0501-DQB1\*0201 (DQ2) (geralmente herdado com o DRB1\*0301 [DR3]) e HLA-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8) (geralmente herdado com DRB1\*0401 ou DRB1\*0405 [DR4]). Os alelos de proteção são: HLA-DRB1\*1501/DQA1\*0102-DQB1\*0602 (DR2-DQ6)<sup>7</sup>.

Um indivíduo portador de genótipo HLA de elevada predisposição para a DM1 contabiliza um risco absoluto de apenas 5% para desenvolver a doença pelos 15 anos de idade. Esse risco quadruplica na presença de história familiar de DM1, sugerindo o efeito aditivo de outros genes<sup>7</sup>.

Os 3 principais loci não-HLA estabelecidos na DM1 são: o número variável de frequências repetidas (VNTR) do gene da insulina (IDDM2), o gene *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen* (CTLA4) e o gene *protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 22* (PTPN22)<sup>12</sup>.

O locus IDDM2 constitui o segundo maior locus de suscetibilidade para DM1. Localiza-se no gene da insulina, no braço curto do cromossoma 11 (11p15.5) e contribui com 10% da suscetibilidade genética para a doença. A associação mais forte foi definida para a região VNTR<sup>13</sup>, extremamente polimórfica, que compreende 3 classes de alelos de acordo com o seu tamanho, sendo este determinado pelo número de repetições. Com distribuição bimodal, os alelos tendem a agrupar-se em intervalos de 30-60 repetições (alelos classe I) ou de 120-170 repetições (alelos classe III), sendo os alelos classe II, com um número intermédio de repetições, extremamente raros<sup>14</sup>. O gene da insulina é ativamente transcrito no timo sendo que os diferentes alelos modulam a tolerância à insulina através da sua concentração local. Comparativamente aos alelos classe I, os alelos classe III associam-se a uma transcrição de insulina 2 a 3 vezes superior e otimizam uma seleção negativa de linfócitos T autorreativos ou uma seleção positiva de células T reguladoras<sup>15</sup>. A homozigotia para alelos VNTR classe I (genótipo AA) determina níveis mais baixos de insulina no timo, que podem conduzir à autoimunidade.

O gene *CTLA4*, localizado no braço longo do cromossoma 2 (2q23), codifica uma molécula da superfície celular da superfamília das imunoglobulinas<sup>16</sup>. Inúmeros polimorfismos deste gene têm sido associados com a DM1 devido ao seu papel regulador da resposta imune. O polimorfismo 49A>G do gene *CTLA4* (genótipo A/G) associa-se a uma maior predisposição para o desenvolvimento de DM1 ou de outras patologias autoimunes<sup>7</sup>.

Por fim, o gene *PTPN22*, localizado no braço curto do cromossoma 1 (1p13), codifica a proteína tirosina fosfatase, que é expressa primariamente nos tecidos linfoides, e inibe a ativação das células T<sup>16</sup>. O polimorfismo C1858T do gene *PTPN22* (genótipo CT/TT), à semelhança do anterior, predispõe ao desenvolvimento de patologia autoimune, nomeadamente DM1.

### Diabetes mellitus tipo 2

A DM2, sendo uma doença poligénica por excelência, tem mais de 40 loci genéticos referenciados. No entanto, coletivamente explicam menos de 10% do componente genético da doença<sup>17</sup>. A natureza heterogénea da DM2 e a complexidade nos seus padrões de transmissão genética limitam a identificação precisa dos genes que contribuem para a doença. Recentes estudos de associação do genoma completo «Genome-wide association study (GWAS)» têm introduzido e validado sucessivamente novos loci; curiosamente, muitos parecem associar-se mais à secreção insulínica do que à insulino-resistência<sup>18</sup>.

Atualmente, o gene *transcription factor-like 2* (*TCF7L2*) no cromossoma 10 (10q25) constituiu o principal marcador genético associado à DM2. O *TCF7L2* é um fator de transcrição envolvido na via de sinalização Wnt. O polimorfismo *TCF7L2* C7903146T

(genótipo CT/TT) associa-se a um aumento de aproximadamente 50% no risco de DM2 dos indivíduos portadores<sup>19</sup>.

O gene *SLC30A8*, localizado no cromossoma 8 (8q24.11), codifica a proteína ZnT8 que efetua o transporte de zinco para o citoplasma celular e pelos grânulos secretores de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas<sup>20</sup>. Recentes estudos de associação genética têm demonstrado que os indivíduos portadores do polimorfismo rs13266634 C>T do gene *SLC30A8* possuem um maior risco para o desenvolvimento de DM2<sup>21</sup>.

#### *Diabetes mellitus tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes autoimune diagnosticada no adulto: semelhanças genéticas*

Vários estudos epidemiológicos revelaram uma associação positiva entre a história familiar de diabetes mellitus e o risco de aparecimento de novos casos tanto de DM1 como de DM2. Na Suécia, 32% das pessoas com diabetes tipo 1 referiram uma familiar com DM2, comparativamente a 12,5% de casos no grupo de referência de não diabéticos<sup>22</sup>. Na Finlândia, 14% das famílias com mais do que um elemento diabético tipo 2 apresentaram também no seu seio uma pessoa com diabetes tipo 1<sup>23</sup>. A presença de uma história familiar com DM1 e DM2 também parece aumentar a frequência de LADA. Os anticorpos anti-glutamato descarboxilase 65 (Acs anti-GAD) foram mais frequentemente identificados em pessoas com diabetes tipo 2 provenientes destas famílias (18%) do que naqueles provenientes de famílias em que apenas havia o diagnóstico de casos de DM2 (8%)<sup>23</sup>. Por outro lado, uma «predisposição genética dupla» parece induzir um fenótipo intermédio na pessoa com diabetes. Nas famílias com casos de DM1 e DM2 as pessoas com diabetes tipo 1 apresentam maior resistência à insulina<sup>24</sup> e mais complicações cardiovasculares<sup>25</sup>, as pessoas com diabetes tipo 2 são mais magras e registam menos complicações cardiovasculares<sup>26</sup>, e as pessoas com LADA apresentam concentrações de peptídeo C inferiores<sup>26</sup>.

Estes dados sugerem que uma grande proporção de pessoas com diabetes pode ter os processos genéticos de DM1 e de DM2 a contribuir para o seu fenótipo e que a LADA poderá constituir a intersecção genética entre estas 2 entidades, sendo que:

- As pessoas com LADA, de forma similar ao verificado na DM1, apresentam uma maior frequência de alelos HLA de suscetibilidade, quer em comparação com as pessoas com diabetes tipo 2 (27 vs. 6,9%)<sup>6</sup> quer com a população geral (16,9 vs. 7,3%)<sup>27</sup>. No entanto, contabilizam uma maior frequência de alelos protetores (8,1%) comparativamente às pessoas com DM1 (3,2%)<sup>6</sup>, facto justamente apontado como a possível explicação para a sua evolução mais indolente. Assim, a mediação HLA suporta simultaneamente o conceito de continuidade, com uma tendência decrescente na frequência de alelos de suscetibilidade entre os diferentes subtipos de diabetes. Segundo o estudo de Lin et al., o haplótipo DQ2 apresentou frequências de 15-21,2% na DM1, de 4,6-12,7% na LADA e de apenas 3,6% na DM2, face a uma frequência de 3,3% no grupo de controlo<sup>28</sup>.
- Como a insulina tem um papel central na patogénese de ambas as formas de diabetes, o seu gene tem sido considerado o candidato ideal para mediar uma suscetibilidade genética comum. As pessoas com diabetes tipo 1 são mais frequentemente homocigóticas para alelos classe I (76%) do que aquelas com diabetes tipo 2 (53%) ou a população geral (56%). As pessoas com LADA apresentam uma frequência do genótipo AA sobreponível à registada nas pessoas com diabetes tipo 1<sup>8</sup>. Relativamente aos alelos classe III deste gene, apesar da controvérsia entre os diferentes estudos e de não se comprovar um excesso de homocigotia nas pessoas com diabetes tipo 2, a sua expressão parece associar-se a

hiperinsulinemia em jejum, maior insulino-resistência e maior índice de massa corporal (IMC)<sup>29</sup>.

- Relativamente aos outros 2 principais *loci* não-HLA estabelecidos na DM1, as pessoas com LADA também registam uma maior frequência dos genótipos de suscetibilidade. O genótipo A/G do gene *CTLA4* apresenta uma frequência similar à verificada nas pessoas com DM1 (69%)<sup>30</sup> e os genótipos CT/TT do gene *PTPN22* contabilizam uma frequência decrescente nas pessoas com DM1 (32%), LADA (29,7%), DM2 (23%) e o grupo de controlo não diabético (17,1%)<sup>31</sup>.
- A identificação do gene *TCF7L2* como o principal gene de suscetibilidade para o desenvolvimento de DM2 possibilitou testar novas hipóteses de mediação genética. Apesar de não se verificar um aumento da frequência dos genótipos CT/TT do referido gene na DM1, as pessoas com LADA registam um aumento da sua frequência muito semelhante ao verificado naquelas com diabetes tipo 2<sup>9,32</sup>. A homocigotia para este alelo é mais frequente em indivíduos mais jovens<sup>33</sup>, com menor IMC<sup>32</sup>, e condiciona uma concentração de peptídeo C inferior<sup>34</sup>.
- Por fim, o locus *SLC30A8*, incrementador de risco para o desenvolvimento de DM2 codifica a proteína ZnT8, alvo major para autoanticorpos (Acs anti-ZnT8) na DM1<sup>35</sup>.

## Autoimunidade

### *Imunidade humoral*

Até ao momento, tem sido a presença de autoanticorpos antigénios específicos que tem permitido distinguir a DM1 e a LADA da DM2. Aos 4 autoanticorpos – anti-ilheus de Langerhans (ICA), anti-insulina (Acs anti-insulina), anti-tirosina fosfatase (Acs anti-IA-2) e Acs anti-GAD – mais amplamente utilizados<sup>36</sup>, associaram-se recentemente os Acs anti-ZnT8. Estes últimos parecem complementar o papel dos anteriores na identificação de DM1<sup>35</sup>.

Sendo que na DM1 a expressão dos marcadores de autoimunidade se vai combinando em diferentes proporções ao longo da evolução da doença, na LADA os principais anticorpos identificados são os ICA e os Acs anti-GAD, de forma isolada ou em combinação com os Acs anti-IA-2 e os Acs anti-ZnT8. Isoladamente, cada um destes 2 últimos anticorpos apresenta frequências semelhantes e pouco significativas<sup>37</sup>. Os Acs anti-insulina, que constituem um marcador específico da DM1, pela sua raridade em adultos, são aparentemente desprovidos de utilidade na LADA<sup>38</sup>. Estes doentes apresentam frequentemente positividade isolada para os Acs anti-GAD<sup>39</sup>, sendo que a sua existência é suficiente para identificar uma maior deficiência de insulina em relação à DM2. Doentes com múltiplos anticorpos identificados, ou elevados títulos de Acs anti-GAD, apresentam uma aproximação gradual às características fenotípicas da DM1 – menor idade à data do diagnóstico, menor concentração de peptídeo C, maior probabilidade de vir a necessitar de insulina<sup>4,40,41</sup>, bem como maior probabilidade de associar outros processos autoimunes<sup>42</sup>. Alguns autores defendem inclusivamente a subdivisão em LADA tipo 1 e LADA tipo 2, consoante a maior aproximação às características fenotípicas de cada subtipo de diabetes<sup>43</sup>. A frequência de genótipos HLA de suscetibilidade para DM1 também se associa com a concentração sérica dos Acs anti-GAD: frequências de 30% em casos de concentrações baixas do anticorpo, quase 50% se concentrações elevadas<sup>43</sup>.

Além de diferenças na positividade e no agrupamento dos autoanticorpos identificados, também parecem existir diferenças antigénicas específicas entre a LADA e DM1 que podem justificar as suas diferentes evoluções:

- Os Acs anti-GAD e Acs anti-IA-2 constituíam 60% dos autoanticorpos anti-ilheus identificados em pessoas com diabetes tipo 1,

mas apenas 37,5% dos autoanticorpos naquelas com LADA. Estes dados, apresentados por Seissler et al., sugerem a existência de outros antígenos ainda não caracterizados<sup>44</sup>.

- A subclasse Ig4 dos Acs anti-GAD é predominante no soro das pessoas com LADA, o que condiciona uma resposta Th2 dominante em apoio a uma resposta imune mais controlada<sup>45</sup>. Esta restrição de subclasse pode ser geneticamente determinada, dependente dos antígenos que mantêm a produção dos anticorpos ou resultado de fatores regulatórios<sup>46</sup>.
- O processo de reconhecimento do antígeno GAD65 é diferente. Os anticorpos das pessoas com LADA apresentam uma menor ligação à porção terminal-COOH do GAD65 (65 vs. 90%) e uma maior ligação à porção terminal-NH2 (20 vs. 5%), comparativamente às pessoas com DM1<sup>47</sup>.
- Verificou-se também, na LADA, maior reatividade a uma proteína de tirosina fosfatase 2 específica (IA-2256-760). Através da utilização de 7 partículas IA2 sintetizadas verificou-se que a especificidade deste marcador, atualmente, poderá estar a ser subestimada, através da análise dos autoanticorpos clássicos<sup>48</sup>.

### Imunidade celular

Aproximadamente 50% das pessoas com diabetes tipo 1 sem autoanticorpos identificados são portadores de alelos de alto risco, alertando para a presença de autoimunidade atualmente indetectável apenas pela pesquisa de anticorpos<sup>49</sup>. Ao longo dos anos identificou-se, quer na DM1 quer na LADA, reatividade das células T a múltiplas proteínas dos ilhéus<sup>50–52</sup>. A presença de células T reativas correlaciona-se diretamente com a disfunção pancreática. Estas identificam os indivíduos com maior lesão da célula  $\beta$ , em comparação com a demonstração isolada da presença de autoanticorpos<sup>53</sup>. Na LADA, esta reatividade apresenta uma magnitude inferior e é mais heterogênea do que na DM1. Ambas apresentam resposta semelhante para proteínas de regiões específicas, nomeadamente na vizinhança dos 97 kDa, mas diferem na resposta a proteínas de outras regiões, espelhando assim semelhanças, mas mantêm diferenças, dos mecanismos regulatórios<sup>52</sup>.

A incapacidade dos métodos atuais na identificação de autoanticorpos afastou durante algum tempo o conceito da existência de fenómenos imunológicos na DM2. No entanto, a identificação de autorreatividade das células T em pessoas com fenótipo de DM2, sem autoanticorpos identificados (designados por T-LADA), evidenciou o papel da autoimunidade no progressivo declínio da célula  $\beta$  observada nestes doentes<sup>54</sup>. Estes achados permitem a utilização de novos marcadores para o diagnóstico, com a vantagem de menores flutuações individuais do que o doseamento de autoanticorpos (cuja negatividade aumenta tanto com a idade aquando do diagnóstico como posteriormente com o decorrer do tempo)<sup>49</sup>. No entanto, são ainda necessários estudos longitudinais complementares, que avaliem as repercussões destes achados com o passar do tempo, na falência da célula  $\beta$  ou no aparecimento de autoanticorpos<sup>54</sup>.

### Integração metabólica e funcional

#### Insulino-resistência

A insulino-resistência é universalmente reconhecida na patogénese da DM2<sup>55</sup>, mas também parece contribuir para a história natural da DM1<sup>56</sup> e da LADA<sup>10</sup>.

Em 2001, Wilkin defendeu o conceito da insulino-resistência na patogénese DM1 ao sugerir a intervenção de 3 principais processos, denominados «aceleradores», nos diferentes subtipos de diabetes: (1) insulino-resistência, (2) autoimunidade e (3) constituição física (sobrecarga ponderal ou obesidade)<sup>57</sup>. Esta teoria, reconhecida como «hipótese do acelerador», representou uma perspetiva

inovadora na compreensão da evolução da diabetes mellitus, mas despoletou uma grande controvérsia na comunidade científica.

Até ao momento não existem dados que comprovem o papel de acelerador da insulino-resistência na apoptose das células  $\beta$  ou no desenvolvimento de autoimunidade<sup>58</sup>. A resistência à insulina funciona apenas como uma covariável, que acelera o desenvolvimento da doença em indivíduos geneticamente predispostos e incapazes de acompanhar o aumento das necessidades de insulina, por apresentarem a função das células  $\beta$  comprometida (no caso da DM1 por um processo autoimune)<sup>56</sup>.

Chiu et al. verificaram, pelo modelo homeostático de medição de resistência à insulina (HOMA-IR) ajustado ao IMC, que as pessoas com LADA apresentavam valores de insulino-resistência significativamente superiores aos do grupo de controlo não diabético e comparáveis aos das pessoas com diabetes tipo 2. Uma vez que as pessoas com LADA frequentemente são obesas, a interação da insulino-resistência (característica da DM2) com a lesão autoimune da célula  $\beta$  (característica da DM1) poderá determinar a sua progressão clínica. Este estudo inferiu ainda que as pessoas com LADA apresentavam um risco semelhante ao das pessoas com diabetes tipo 2 para o desenvolvimento de comorbilidades associadas à insulino-resistência (dislipidemia, disfunção endotelial, hipertensão, coagulopatia e aterosclerose)<sup>10</sup>. Este é um tema controverso, existindo trabalhos recentes que mostram que a frequência de síndrome metabólica em doentes com LADA (37,3%) é superior à apresentada por pessoas com DM1 (15,5%) e inferior à apresentada por pessoas com DM2 (67,2%)<sup>59</sup>.

#### Disfunção da célula $\beta$

Na DM1, a falência pancreática está predominantemente dependente de fenómenos autoimunes, que induzem perda celular e consequente dependência de insulina exógena. Na altura do diagnóstico existe uma redução de 70-80% na massa de células  $\beta$ . A ausência de simultaneidade de fenómenos de necrose e a presença de graus variados de insulite sugerem que esta perda celular é lenta e progressiva ao longo dos anos<sup>60</sup>.

Na DM2, o controlo do metabolismo glicémico depende tanto do número total de células  $\beta$  como da sua capacidade secretora<sup>55</sup>. Inicialmente, para compensar uma insulino-resistência constante, verifica-se um aumento tanto da produção e secreção de insulina como do número total de células  $\beta$ . Posteriormente, este mecanismo compensatório falha, promovendo o despoletar e a progressão da doença<sup>61</sup>. São vários os condicionantes de disfunção da célula  $\beta$ , entre os quais o declínio fisiológico decorrente do envelhecimento, a carga genética individual, o grau de insulino-resistência, a acumulação pancreática de peptídeo amiloide, o desenvolvimento de anomalias do eixo das insetinas, um aumento do stress oxidativo com acumulação de espécies reativas de oxigénio e um aumento da concentração sérica de glicose e ácidos gordos livres<sup>55</sup>. Alguns destes mecanismos, particularmente o ciclo vicioso induzido pela «glicolipototoxicidade», não só se correlacionam negativamente com a secreção de insulina como parecem induzir a apoptose celular<sup>62</sup>. Os estudos anatomopatológicos iniciais verificaram uma redução de 25-50% na massa de células  $\beta$  na altura do diagnóstico de DM2<sup>55,60</sup>. No entanto, quando ajustada ao IMC, essa redução é significativamente maior, com índices apoptóticos 3 vezes superiores<sup>63</sup>.

Desta forma, a apoptose das células  $\beta$  é um processo transversal nos diferentes subtipos de diabetes. Muitos fatores envolvidos em processos específicos da DM1 também medeiam a lesão celular despoletada na DM2: IL-1 $\beta$ , Fas, fator nuclear- $\kappa$ B, stress do retículo endoplasmático e aumento da expressão de c-Myc<sup>64</sup>. Os mediadores inflamatórios inerentes à DM1 (inflamação crónica dos ilhéus) e à DM2 (inflamação sistémica) parecem combinar-se numa via final comum resultando na falência da célula  $\beta$ .

Na LADA a disfunção da célula  $\beta$  tem sido reportada como intermédia entre os 2 principais subtipos de diabetes. As pessoas com LADA apresentam um maior declínio dos níveis de peptídeo C face às pessoas com diabetes tipo 2, mas menor que o reportado nos casos de DM1<sup>65</sup>.

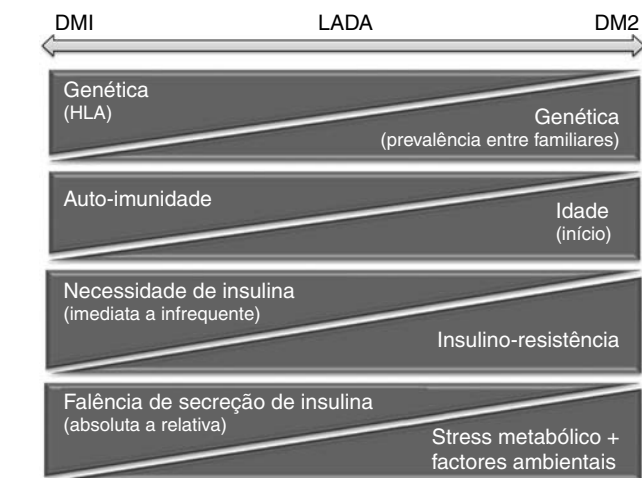
## Conclusão

As pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2 concentram-se nas mesmas famílias. O perfil genético condiciona o percurso evolutivo das diferentes formas de diabetes. A mediação HLA suporta o conceito de continuidade, no entanto, múltiplos genes parecem prestar uma importante contribuição. A LADA, numa espécie de «intersecção genética», partilha características tanto com a DM1 (genes HLA, *INS*, *PTPN22* e *CTLA4*) como com a DM2 (gene *TCF7L2*), sendo que variantes alélicas do mesmo gene poderão mesmo contribuir para o desenvolvimento de ambos os subtipos de diabetes (genes *INS* e *SLC30A8*). Esta herança modula o fenótipo do doente, aumentando a positividade para autoanticorpos e prejudicando a secreção de insulina.

Neste aspeto, a LADA assemelha-se à DM1 ou à DM2, de acordo com número e concentração dos autoanticorpos identificados. Além de humoral, também se verificam processos de autorreatividade celular tanto na DM1 e na LADA, como na DM2, evidenciando a importância de redefinir conceitos e reconhecer o contributo de fenómenos imunes para a falência da célula  $\beta$  nas pessoas com diabetes tipo 2.

Os processos autoimunes podem assumir diversas formas, em diferentes indivíduos, com diferentes cargas genéticas, e podem mesmo coexistir com outros processos de doença, nomeadamente com insulino-resistência<sup>11</sup>. Esta associa-se a uma progressão mais rápida da DM1 e contribui para o aparecimento da LADA. Quando ajustados ao IMC, os índices de insulino-resistência nas pessoas com LADA e com DM2 são sobreponíveis. Por fim, tanto na DM1 como na DM2 ocorre perda funcional e estrutural das células  $\beta$ . Fenómenos genéticos, imunológicos e metabólicos parecem convergir em mecanismos moleculares comuns condicionando a apoptose da célula  $\beta$ .

Segundo os autores, a hipótese de um «continuum» fisiopatológico fundamenta-se no princípio de que para o desenvolvimento de diabetes mellitus num determinado indivíduo, é necessária a interação de fatores desencadeantes (p. ex. obesidade) com a sua base individual de suscetibilidade (p. ex. determinantes genéticos).



**Figura 1.** Comparação qualitativa das características associadas a DM1 e DM2 e representação da sua influência no desenvolvimento clínico da doença, de baixa para elevada e de elevada para baixa.

É do tipo de desequilíbrio criado que resulta o aparecimento de manifestações fenotipicamente distintas, aproximando-se mais de um ou do outro extremo do espectro da doença (fig. 1). Dada a sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos descritos, a designação de LADA, como entidade isolada, poderá vir a ser retirada.

Para o clínico e para o doente é menos importante classificar o subtipo de diabetes do que entender a patogénese da hiperglicemia e tratá-la efetivamente<sup>2</sup>. Uma compreensão holística da fisiopatologia da doença em cada doente permite uma abordagem mais dirigida e eficaz, bem como um melhor acompanhamento do seu percurso evolutivo.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

- Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. 2006.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: Grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:511-9.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Bevan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-13.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206-12.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lonholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433-7.
- Kantarova D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res*. 2007;56:255-66.
- Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: What do they have in common? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S40-5.
- Field SF, Howson JM, Smyth DJ, Walker NM, Dunger DB, Todd JA. Analysis of the type 2 diabetes gene, *TCF7L2*, in 13,795 type 1 diabetes cases and control subjects. *Diabetologia*. 2007;50:212-3.
- Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrel B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:237-44.
- Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: Long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*. 2010;53:1250-3.
- Silva MMD, Davini E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:166-80.
- Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984;33:176-83.
- Owerbach D, Aagaard L. Analysis of a 1963-bp polymorphic region flanking the human insulin gene. *Gene*. 1984;32:475-9.
- Heath VL, Moore NC, Parnell SM, Mason DW. Intrathymic expression of genes involved in organ specific autoimmune disease. *J Autoimmun*. 1998;11:309-18.
- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes*. 2010;59:1561-71.
- Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev*. 2010;31:183-93.
- Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51:1100-10.
- Zeggini E, McCarthy MI. *TCF7L2*: The biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia*. 2007;50:1-4.
- Kawasaki E. *ZnT8* and type 1 diabetes [Review]. *Endocr J*. 2012;59:531-7.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
- Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study—results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*. 1989;32:2-6.

23. Li H, Lindholm E, Almgren P, Gustafsson A, Forsblom C, Groop L, et al. Possible human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:574–82.
24. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49:626–32.
25. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care.* 1998;21:610–4.
26. Li H, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T. Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:589–94.
27. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia.* 2007;50:68–73.
28. Lin J, Zhou ZG, Wang JP, Zhang C, Huang G. From type 1, through LADA, to type 2 diabetes: A continuous spectrum? *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1150:99–102.
29. O'Dell SD, Bujac SR, Miller GJ, Day IN. Associations of IGF2 Apal RFLP and INS VNTR class I allele size with obesity. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:821–7.
30. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:337–40.
31. Vatay A, Rajczyk K, Pozsonyi E, Hosszafalusi N, Prhohaska Z, Fust G, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett.* 2002;84:109–15.
32. Lukacs K, Hosszafalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: A meta-analysis and an individual study. *Diabetologia.* 2012;55:689–93.
33. Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E, Borg H, Nilsson P, Arnqvist HJ, et al. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15–34 years) but not in middle-aged (40–59 years) diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51:2224–32.
34. Szeptietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Grzeszczak W, Gorska M, Szelachowska M. Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol.* 2010;47:83–6.
35. Vermeulen I, Weets I, Asanghanwa M, Ruige J, Van Gaal L, Mthieu C, et al. Contribution of antibodies against IA-2beta and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34:1760–5.
36. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95:25–33.
37. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, Pietro S, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010;33:104–8.
38. Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1 (1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2001;50:1008–13.
39. Harrison LC. Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:71–82.
40. van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titres: Their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008;25:117–25.
41. Buzzetti R, di Pietro S, Giacari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:932–8.
42. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagne G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA Titer-Related Risk for Organ-Specific Autoimmunity in LADA Subjects Subdivided according to Gender (NIRAD Study 6). *J Clin Endocrinol Metabol.* 2012;97:3759–65.
43. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia.* 2001;44:1005–10.
44. Seisser J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, et al. Immunological heterogeneity in type 1 diabetes: Presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia.* 1998;41:891–7.
45. Hillman M, Torn C, Thorgeirsson H, Landin-Olsson M. IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1984–9.
46. Hawa MI, Fava D, Medici F, Deng YJ, Notkins AL, De Mattia G, et al. Antibodies to IA-2 and GAD65 in type 1 and type 2 diabetes: Isotype restriction and polyclonality. *Diabetes Care.* 2000;23:228–33.
47. Hampe CS, Kockum I, Landin-Olsson M, Torn C, Ortvqvist E, Persson B, et al. GAD65 antibody epitope patterns of type 1.5 diabetic patients are consistent with slow-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1481–2.
48. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, Bosi E, Bottazzo GF, Buzzetti R, et al. Identification of tyrosine phosphatase 2 (256–760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: The non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes.* 2008;57:1276–83.
49. Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barher J, Klingensmith G, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:88–92.
50. Seyfert-Margolis V, Gisler TD, Asare AL, Wang RSM, Dosch HM, Brooks-Worrell B, et al. Analysis of T-cell assays to measure autoimmune responses in subjects with type 1 diabetes: Results of a blinded controlled study. *Diabetes.* 2006;55:2588–94.
51. Herold KC, Brooks-Worrell B, Palmer J, Dosch HM, Peakman M, Goltz P, et al. Validity and reproducibility of measurement of islet autoreactivity by T-cell assays in subjects with early type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:2588–95.
52. Brooks-Worrell BM, Juneja R, Minokadeh A, Greenbaum CJ, Palmer JP. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 1999;48:983–8.
53. Goel A, Chiu H, Felton J, Palmer JP, Brooks-Worrell B. T-cell responses to islet antigens improves detection of autoimmune diabetes and identifies patients with more severe beta-cell lesions in phenotypic type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56:2110–5.
54. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34:168–73.
55. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58:773–95.
56. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care.* 2008;31:146–50.
57. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2001;44:914–22.
58. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:321–5.
59. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes (LADA) is perched between type 1 and type 2: Evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metabol Res Rev.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2411> [Epub ahead of print].
60. Kloppel G, Lohr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Path Res.* 1985;4:110–25.
61. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetologia.* 2004;53 Suppl 3:S16–21.
62. Poirout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: Fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:351–66.
63. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102–10.
64. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehlers JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: From metabolic stress to therapy. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S161–4.
65. Hosszafalusi N, Vatay A, Rajczyk K, Prohaska Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003;26:452–7.



## Revisão

# Tratamento com estatina no diabético tipo 2

Joana Amorim

Medicina Geral e Familiar, USF Santa Clara, ACES Grande Porto V, Vila do Conde, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Recebido a 16 de janeiro de 2013

Aceite a 14 de março de 2013

On-line a 19 de julho de 2013

### Palavras-chave:

Tratamento

Dislipidemia

Diabetes mellitus tipo 2

## R E S U M O

**Introdução e objetivos:** A diabetes tipo 2 está associada a fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, que agravam o seu risco e aumentam a sua morbimortalidade, sendo importante o controlo destes fatores. Existe evidência de que o tratamento antilipidémico diminui a morbimortalidade nos diabéticos com doença cardiovascular, mas esta não parece ser tão consistente naqueles sem doença cardiovascular. Este trabalho pretende rever a evidência do benefício das estatinas nos diabéticos tipo 2.

**Metodologia:** Pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre janeiro de 2007 e maio de 2012. Utilizaram-se os MeSH «diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics».

**Resultados:** Foram incluídas para análise 7 normas de orientação clínica baseadas em 4 meta-análises e 9 ensaios clínicos randomizados.

Nos diabéticos com doença cardiovascular e nos sem doença cardiovascular com mais de 40 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular há provas do benefício das estatinas por diminuição da morbimortalidade. O valor alvo de LDL para diabéticos de muito alto risco deverá ser 70 mg/dl e, nos restantes, parece não ser necessário atingir um valor tão baixo, definindo-se 100 mg/dl. As orientações para diabéticos com menos de 40 anos e/ou sem fatores de risco são baseadas em consenso.

**Discussão:** A redução da morbimortalidade pelas estatinas é indiscutível nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular. Nos diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular são necessários estudos nos indivíduos de baixo risco, podendo nestes ser útil a avaliação do risco cardiovascular para distinguir o possível benefício do tratamento e compará-lo com os efeitos laterais, custos ou outros malefícios para o doente. Ao contrário do que é definido na norma n.º 19/2011 da Direção Geral de Saúde, poderá não ser necessário atingir um valor de LDL tão baixo em todos os diabéticos tipo 2.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## Statin therapy in type 2 diabetics

### A B S T R A C T

**Goals:** Type 2 diabetes is associated with cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, which exacerbate their risk and increase their morbidity and mortality. There is evidence that statin therapy decreases morbidity and mortality in diabetic patients with cardiovascular disease, but this does not seem to be as consistent in those without it. This paper aims to review the evidence of the benefit of statins in type 2 diabetics.

**Data source:** PubMed, National Guidelines Clearinghouse, National Health Service evidence, Cochrane, Trip Database, DARE.

**Review Methods:** The search included practice guidelines, systematic review, metanalysis and randomized controlled trials in English, Spanish and Portuguese, published between January/2007 and May/2012, using the MeSH words "diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics".

**Results:** Seven clinical guidelines based on four metanalysis and nine randomized controlled trials were included for analysis. In diabetics with cardiovascular disease and those without it over 40 years and at least one cardiovascular risk factor there is evidence of the benefit of statins for reduction of morbidity and mortality. The target value for LDL to very high risk diabetic should be 70 mg/dL and in the other does not seem to be necessary to achieve such a low value, defining 100 mg/dl. The guidelines for diabetics under 40 years and/or without risk factors are based on consensus.

### Keywords:

Therapy

Dyslipidemia

Type 2 diabetes mellitus

**Conclusions:** The reduction in morbidity and mortality by statins is indisputable in type 2 diabetic patients with cardiovascular disease. In those without it, studies are necessary in low risk individuals. In these it may be useful to assess cardiovascular risk to distinguish the possible benefit of treatment and compare it with the side effects, costs or other harm to the patient. Contrary to what is defined by *Direção Geral de Saúde*, it may not be necessary to achieve an LDL as low in all type 2 diabetics.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica mantém-se como a principal causa de morte prematura em todo o mundo<sup>1</sup>. É uma entidade multifatorial que possui, na sua etiologia, fatores de risco modificáveis e não modificáveis. A dislipidemia é um dos seus principais fatores modificáveis e, como tal, a sua abordagem é parte integrante e essencial da prevenção cardiovascular<sup>2</sup>. A diabetes mellitus tipo 2 está muitas vezes associada a fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, o que agrava ainda mais o risco e a morbimortalidade destes doentes.

A 28 de setembro de 2011 foi emitida pela Direção Geral de Saúde uma norma sobre «Abordagem terapêutica das dislipidemias» (norma n.º 19/2011)<sup>3</sup>. Nesta norma são abordados os valores alvo terapêutico de LDL, de acordo com a estimativa do risco cardiovascular de cada indivíduo, e algumas particularidades do tratamento antidislipidémico e dos fármacos existentes.

Segundo a norma, a determinação do risco cardiovascular global deve ser efetuada a partir da tabela/ferramenta de cálculo derivada do projeto *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, que dá uma estimativa da probabilidade em 10 anos de um indivíduo ter uma doença cardiovascular fatal e, de acordo com o valor calculado, categoriza-se o risco em baixo, moderado, alto e muito alto. Na presença de algumas patologias, como é o caso das doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, o risco pode ser imediatamente categorizado como de muito alto risco, independentemente do valor de risco calculado, sendo necessária uma intervenção intensiva. «É objetivo terapêutico nas pessoas com risco cardiovascular muito alto (doença cardiovascular definida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 com lesão de órgão-alvo, doença renal crónica moderada a grave ou um nível de SCORE  $\geq 10\%$ ) procurar obter um valor do c-total inferior a 155 mg/dl e um c-LDL inferior a 70 mg/dl (evidência grau 2A)»<sup>3</sup>.

Existe forte evidência a partir de ensaios controlados e randomizados de que a redução do colesterol total e do LDL previne as doenças cardiovasculares, pelo que os seus valores constituem os principais alvos terapêuticos na abordagem das dislipidemias<sup>2</sup>.

Nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular parece existir evidência de que o tratamento da dislipidemia diminui a morbimortalidade, mas esta não parece ser tão consistente naqueles sem doença cardiovascular. Desta forma, surge a dúvida se o tratamento com estatina se traduz efetivamente em alterações na morbimortalidade dos diabéticos tipo 2 com e sem doença cardiovascular estabelecida.

Com este trabalho pretende-se rever a evidência dos benefícios do tratamento com estatina nos diabéticos tipo 2.

## Métodos

Foi realizada uma pesquisa na PubMed e em bases de dados científicas (*National Guidelines Clearinghouse, National Health Service evidence, Cochrane, Trip Database, DARE*) de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre janeiro de 2007 e maio de 2012. Foram utilizados os termos MeSH «diabetes mellitus, dyslipidemias and therapeutics».

Foram definidos como critérios para a inclusão de artigos na presente revisão os seguintes:

- população: diabéticos tipo 2;
- intervenção e comparação: utilização de estatina versus não utilização de estatina, com ou sem utilização de placebo, ou utilização de diferentes dosagens de estatina;
- resultados: alteração na morbimortalidade causada pelas estatinas nos diabéticos tipo 2.

Foram excluídos os estudos que incluíam apenas a diabéticos tipo 1 (ou populações maioritariamente formadas por este tipo de diabetes), populações específicas (crianças, adolescentes, grávidas, populações asiáticas) e estudos que englobavam tratamento com outros fármacos hipolipemiantes.

## Corpo de revisão

Da pesquisa efetuada foram encontrados 307 artigos. Destes, foram excluídos 300 (278 apresentavam critérios de exclusão na leitura dos resumos, 15 apresentavam critérios de exclusão na leitura do corpo de texto e 7 baseavam-se nos artigos selecionados). Desta forma, obtiveram-se 7 artigos que correspondem a normas de orientação clínica baseadas em 4 meta-análises e 9 ensaios clínicos randomizados. Os resultados obtidos são resumidos nas tabelas 1 e 2.

### *Diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular*

Ao analisar as normas de orientação clínica encontradas, as considerações relativamente aos diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular estabelecida são diferentes consoante a idade e a presença de fatores de risco.

A American Diabetes Association 2012<sup>4</sup>, a European Society of Cardiology nas ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias<sup>2</sup> e as orientações do Prodigy (NICE 2012)<sup>5</sup> consideram que os diabéticos tipo 2 devem fazer estatina, independentemente do valor de LDL, se tiverem mais de 40 anos e pelo menos um fator de risco cardiovascular. Por sua vez, as orientações sobre diabetes tipo 2 da Scottish Intercollegiate Guidelines Network<sup>6</sup> e da National Collaborating Centre for Chronic Conditions<sup>7</sup> consideram que os diabéticos tipo 2 com mais de 40 anos devem fazer estatina independentemente do valor de LDL e da presença de fatores de risco cardiovasculares. Por último e de acordo com as orientações da American Association of Clinical Endocrinologists<sup>8</sup> e das European Guidelines on CVD prevention in clinical practice 2012<sup>1</sup>, todos os diabéticos sem doença cardiovascular e com pelo menos um fator de risco cardiovascular devem fazer estatina independentemente do valor de LDL. De acordo com algumas normas<sup>1,2,8</sup>, esta população, por ser de muito alto risco, deve ser alvo de tratamento intensivo e atingir valores de LDL inferiores a 70 mg/dl.

Uma meta-análise que engloba 10 ensaios em indivíduos sem doença cardiovascular, mas com fatores de risco cardiovasculares (estatina versus controlo; 70.388 participantes; 55-75 anos; 23% diabéticos) comprovou a redução da morbimortalidade



**Tabela 1**  
Resultados das normas de orientação clínica

Referência	Recomendação
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM em 2 grupos de risco: muito alto risco [DM com <math>\geq 1</math> FRCV e/ou LOA] e alto risco [DM sem FRCV ou LOA]</li> <li>DM2 o LDL alvo <math>\dot{e}</math> <math>&lt; 100</math>mg/dl</li> <li>DM2 muito alto RCV, LDL <math>&lt; 70</math>mg/dl</li> </ul>
ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2008<sup>17</sup>, TNT<sup>19</sup>, CARDS<sup>15</sup>, HPS<sup>13</sup></li> <li>DM2 com DCV ou DRC e sem DCV <math>\geq 40</math> anos e <math>\geq 1</math> FRCV ou LOA <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 70</math> mg/dl</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math> anos, curta duração de tratamento, s/FRCV ou complicações e LDL <math>&lt; 100</math> mg/dl <math>\rightarrow</math> podem não necessitar de estatina</li> </ul>
Standards of medical care in diabetes 2012 <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2010<sup>9</sup>, BMJ 2009<sup>10</sup></li> <li>DM2 com DCV ou s/DCV <math>\geq 40</math> anos e <math>\geq 1</math> FRCV <math>\rightarrow</math> estatina mais alterações de estilo de vida, independentemente do valor de LDL</li> <li>DM2 de menor RCV (p. ex. sem DCV e <math>&lt; 40</math> anos) <math>\rightarrow</math> estatina e alterações de estilo de vida se o LDL-C <math>\geq 100</math> ou se múltiplos FRCV</li> <li>Sem DCV <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 100</math>; com DCV <math>\rightarrow</math> LDL <math>&lt; 70</math></li> </ul>
Prodigy – DM type 2 NICE 2012 <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2005 (tem post hoc - Lancet 2008)<sup>17</sup>, 4S<sup>18</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, CARDS<sup>15</sup>, ASPEN<sup>14</sup>, CARE<sup>20</sup>, HPS<sup>13</sup>, A to Z trial<sup>21</sup></li> <li>DM2 e DCV ou <math>\geq 40</math>A e FRCV <math>\rightarrow</math> estatina (p. ex. sinvastatina 40mg/d)</li> <li>DM2 <math>\geq 40</math>A s/FRCV <math>\rightarrow</math> avaliação RCV por calculadora específica para diabéticos - UK Prospective Diabetes Study risk engine - se RCV <math>\geq 20\%</math> em 10 anos iniciar estatina (p.ex.sinvastatina 40) (alternativa: DM2 <math>\geq 40</math>A iniciar estatina)</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math>A e mau perfil RCV <math>\rightarrow</math> estatina</li> </ul>
Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) 2010 <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: normas de orientação clínica (SIGN e NICE)</li> <li>DM2 <math>&gt; 40</math>A, qq LDL <math>\rightarrow</math> sinvastatina 40 mg ou atorvastatina 10 mg</li> <li>DM2 e SCA, evidência da coronária na angiografia ou após procedimentos de revascularização secundária <math>\rightarrow</math> atorvastatina 80</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math>A e outros importantes FRCV <math>\rightarrow</math> sinvastatina 40 mg.</li> </ul>
National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008 <sup>7</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CARDS<sup>15</sup>, HPS<sup>13</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, PROVE IT-TIMI<sup>22</sup></li> <li>DM2 <math>\geq 40</math>A (qq FRCV) <math>\rightarrow</math> sinvastatina é custo-eficaz</li> <li>DM2 <math>&lt; 40</math>A <math>\rightarrow</math> estatina se FRCV (risco a 10A <math>&gt; 20\%</math> ou risco <math>&gt; 40\%</math> a 20A)</li> </ul>
American Association of Clinical Endocrinologists 2011 <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referências: CTT Lancet 2005 (tem post hoc - Lancet 2008)<sup>17</sup>, Ann Intern Med 2004<sup>11</sup>, TNT<sup>19</sup>, ASCOT-LLA<sup>12</sup>, CARDS<sup>15</sup></li> <li>DM2 ou pré-diabetes s/DCV ou mínimos FR <math>\rightarrow</math> LDL-C <math>&lt; 100</math></li> <li>DCV estabelecida ou DM <math>\geq 1</math> FRCV major <math>\rightarrow</math> LDL-C <math>&lt; 70</math></li> <li>Referência: norma de orientação clínica</li> </ul>

A: anos; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRC: doença renal crônica; FRCV: fator de risco cardiovascular; LOA: lesão de órgão-alvo; qq: qualquer; RCV: risco cardiovascular; SCA: síndrome coronário agudo.

cardiovascular com a estatina nesta população, levando a uma redução do risco relativo de 12% na mortalidade global (number needed to treat [NNT]=173)<sup>10</sup>. Outra meta-análise que compara 6 ensaios revelou que o tratamento com estatina conduz a uma redução do risco absoluto de eventos cardiovasculares de 0,03 (NNT=34-35)<sup>11</sup>.

A primeira meta-análise engloba os 4 estudos em diabéticos sem doença cardiovascular também referidos pelas normas de orientação clínica apresentadas<sup>12-15</sup>. Apenas um destes estudos foi efetuado exclusivamente em diabéticos sem doença cardiovascular, o CARDS<sup>15</sup>. Este estudo randomizado, controlado e duplamente cego (2.838 participantes, 40-75 anos), que compara o efeito da atorvastatina 10 mg com o placebo em diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular, mas com um ou mais fatores de risco cardiovascular, mostrou que o grupo com estatina teve uma redução do risco relativo de 36% de eventos coronários agudos ( $p=0,001$ ) e de 37% de eventos vasculares major ( $p=0,001$ ; NNT 27 em 4 anos). Esta redução de risco foi maior do que a observada nos outros estudos referidos<sup>12-14</sup>.

No que diz respeito às orientações para os diabéticos sem fatores de risco cardiovasculares e/ou com menos de 40 anos, as normas consideram que é necessária uma ponderação do risco nestes doentes. São poucos os estudos que englobam doentes com menos de 40 anos e não foram encontrados estudos em diabéticos tipo 2 sem fatores de risco cardiovasculares. Nesta situação, as normas de orientação clínica<sup>1,2,4-8</sup> definem como consenso que se deve atingir valores de LDL inferiores a 100 mg/dl<sup>16</sup>.

#### Diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular

Todas as normas de orientação clínica são unânimes na recomendação de que os diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular devem fazer estatina independentemente do valor de LDL,

sendo que o alvo terapêutico recomendado deve ser inferior a 70 mg/dl<sup>1,2,4-8</sup>.

As meta-análises consideradas, que englobam todos os ensaios efetuados em diabéticos e referidas pelas próprias normas de orientação clínica, são perentórias em afirmar que existe uma redução da morbimortalidade com terapêutica com estatina<sup>9,11,17,18</sup>, sendo que esta é maior com o tratamento mais agressivo e atingindo valores de LDL mais baixos. Esta conclusão advém de uma meta-análise recente que engloba a maior parte dos estudos efetuados em doentes diabéticos<sup>9</sup>.

No entanto, são poucos os estudos efetuados apenas em diabéticos, sendo a representatividade destes, na maior parte dos estudos, pequena, havendo a necessidade de efetuar análises *post hoc*<sup>13,18-22</sup>. Um estudo efetuado exclusivamente em diabéticos com e sem enfarte agudo do miocárdio ou procedimento intervencional (p. ex.: angioplastia), o ASPEN<sup>14</sup> (2.410 participantes, 40-75 anos, valores de LDL abaixo dos alvos previstos pelas *guidelines*) compara o tratamento com atorvastatina 10 mg e placebo. Neste estudo, a redução do risco relativo de enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal foi de 27% ( $p=0,10$ ), 19% ( $p=0,41$ ) e 36% ( $p=0,11$ ) nos participantes com ou sem enfarte agudo do miocárdio prévio ou submetido a procedimento, respetivamente, não encontrando redução estatisticamente significativa no *endpoint* primário<sup>1</sup>. Contudo, a redução de 27% de enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal, embora não estatisticamente significativa, é comparável a outros estudos semelhantes<sup>23</sup>.

<sup>1</sup> *Endpoint* primário: morte de causa cardiovascular como enfarte agudo do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral fatal, morte súbita de causa cardíaca e evento arritmico não súbito; enfarte agudo do miocárdio não fatal ou silencioso; acidente vascular cerebral não fatal, revascularização do miocárdio, ressuscitação após paragem cardíaca, deterioração ou angina instável com necessidade de internamento.

**Tabela 2**  
Resultados das meta-análises e ensaios clínicos

Referência	Metodologia	Conclusão
CTT Lancet 2010 <sup>9</sup>	26 ECA estatina vs controlo estatina + vs - potente N = 170.000 com e sem DCV com FRCV % DM e idade variável em cada estudo	Estatina vs controlo: - RRR 22% 1.º ECV major (NNT 36,1) - LDL ≈ 143,1 → 101,7 Estatina + vs - potente: - RRR 5% 1.º ECV major (NNT 33,7) - LDL ≈ 97,8 → 78,5
BMJ 2009 <sup>10</sup>	10 ECA, follow-up 4,1A estatina vs controlo N = 70.388, 55-75 A, sem DCV com FRCV 23% DM	RRR: 12% mortalidade global (NNT 173), 30% eventos coronários major (NNT 81,2), 19% eventos cerebrovasculares (NNT 247) Em doentes sem DCV mas com FRCV, o uso de estatinas está associado a uma melhoria da sobrevivência e a uma redução significativa do risco de ECV major e cerebrovasculares
Ann Intern Med 2004 <sup>11</sup>	12 ECA DM2 N = 17.749 PP - sem DCV (N = 11.025) 8 PS - com DCV (N = 6.724) Estudos em PP, DM2 c/FRCV (p. ex.: ASCOT-LLA) % variável DM2	6 PP: RRA 0,03 ECV (NNT 34-35 em 4,3 A) (apenas 1 ECA c/resultados estatística/significativos) 8 PS: RRA 0,07 ECV (NNT 13-14 em 4,9 A) Atenção na extrapolação dos resultados em PP para DM2 de baixo risco
CTT Lancet 2008 <sup>17</sup>	14 ECA estatina vs controlo 21% DM (18.686), 47% DCV, 55% HTA follow-up 5A	RRR: 9% todas as causas de mortalidade (p=0,02), 21% eventos vasculares major (p < 0,0001) Menos 42 DM com eventos vasculares major por 1.000 sob estatina em 5A
ASCOT-LLA 2005 <sup>12</sup>	análise post hoc ECA 2.532 diabéticos (N = 10.305), 40-79 anos Sem DCV, com HTA e pelo menos 3 FRCV específicos atorva 10mg/d vs placebo follow-up 3,3A	LDL atorva10 ≈ 127mg/dl → ↓39 → 88 mg/dl RRR 23% de eventos cardiovasculares e procedimentos nos diabéticos no grupo atorvastatina (p=0,036) e uma RRR 16% não significativa EAM fatal e não fatal Pequeno número de eventos nos diabéticos limita a validade estatística das comparações, mas não houve heterogeneidade estatística entre a população
HPS 2005 <sup>13</sup>	ECA DM 5.963; DAP sem DM 14.573 40-80 anos 40 mg sinva vs placebo follow-up 4,8A	↓ ¼ no 1.º evento com estatina nos 2 grupos RRR: 22% eventos vasculares major (p < 0,0001); 27% vento coronário major (p < 0,0001) Estatina deve ser considerada como rotina em todos os diabéticos com risco suficiente de eventos vasculares major
ASPEN 2006 <sup>14</sup>	ECA atorva 10 vs placebo N = 2410, 40-75 anos DM2 c/ou s/EAM ou procedi/o intervencional follow-up 4A	RRR do endpoint primário o não estatisticamente significativa (EAM fatal e não fatal): - 27% (p=0,10), 19% (p=0,41) e 36% (p=0,11) nos participantes com ou sem EAM prévio ou submetido a procedimento, respetivamente A redução de 27% de EAM fatal e não fatal é comparável a outros estudos semelhantes.
CARDS 2004 <sup>15</sup>	ECA atorva 10 vs placebo N = 2.838, 40-75 anos DM2 sem DCV ≥ 1 FRCV (RD, albuminúria, tabagismo, HTA) follow up 3,9A	RRR: 36% de eventos coronários agudos (p=0,001) e de 37% de eventos vasculares major (p=0,001) NNT 27 em 4 anos evento CV major
4S 1997 <sup>18</sup>	análise post hoc ECA N = 4.444 (202 DM e 4.242 não DM com história de EAM ou angina de peito; 35-70 anos sinva vs placebo (20 mg/dia, com aumento cego da dosagem para 40 mg de acordo com a resposta) follow-up 5,4A	DM: redução do risco não significativa da mortalidade global (p=0,087) ou da mortalidade coronária (p=0,242), devido ao pequeno tamanho da amostra Redução do risco significativo de evento coronário major (p=0,002), qualquer evento coronário (R;p=0,015) e qualquer evento aterosclerótico (p=0,018)
TNT 2006 <sup>19</sup>	análise post hoc ECA atorva 10 vs atorva 80 N = 1.501, 35 -75A, LDL < 130 DM, DCV follow up 4,9A	LDL → 98,6 atorva 10 vs 77 atorva 80 Atorva 80: RRR 24% 1.º ECV major (p=0,026, NNT 23) Aumento das transaminases
CARE 1998 <sup>20</sup>	análise post hoc ECA 14,1% DM (586 de 4.159), 21-75 anos EAM há 3-20 meses Pravast 40mg/d vs placebo follow-up 5A	RRR de 25% de eventos coronários (p < 0,001) e 32% de procedimentos de revascularização (p=0,04) nos diabéticos
A to Z trial 2004 <sup>2</sup>	ECA placebo/sinva 20 vs sinva 40/80 N = 4.497, 21-80 A DM 23-24%, SCA follow-up ≈ 721d	placebo/sinva 20: LDL 124 → 81(2A) sinva 40/80: LDL 112 → 66 (2A) RRR 25% morte por DCV grupo sinva 40/80 (NNT 77), sem diferenças nos restantes endpoint primários
PROVE IT-TIMI 2006 <sup>22</sup>	análise post hoc ECA DM 23% (978 de 4.162) com SCA recente, > 18 anos (média 58) Pravast 40 mg vs atorva 80mg follow up 18-36 meses (média 24 meses).	Taxa de eventos cardíacos agudos mais alta nos DM, com ↓ com a terapia intensiva vs standard nos diabéticos (p=0,03) Apesar da terapia intensiva, a maioria dos diabéticos não atingiu o alvo de 70mg/dl. Em diabéticos com SCA, a terapia intensiva com estatina reduz os eventos cardíacos agudos, com 55 eventos prevenidos por 1.000 doentes tratados

A: anos; atorva: atorvastatina; DAP:doença arterial periférica; DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ECA: ensaio clínico aleatorizado; ECV: evento cardiovascular; FRCV: fator de risco cardiovascular; HTA: hipertensão arterial; NNT: number needed to treat; PP: prevenção primária; PS: prevenção secundária; pravast - pravastatina; RD: retinopatia diabética; RRA - redução do risco absoluto; SCA: síndrome coronário agudo; sinva: sinvastatina; VS: versus; RRR: redução do risco relativo.

Pela análise dos resultados para os diabéticos tipo 2 com e sem doença cardiovascular constata-se que, apesar das normas de orientação clínica consideradas se basearem nas mesmas meta-análises e nos mesmos estudos efetuados até então<sup>9-15,17-22</sup> e as suas recomendações parecerem ser consensuais, existem alguns aspetos que devem ser considerados na interpretação dos resultados: as meta-análises englobam estudos com diferentes metodologias (estatina versus placebo e estatina versus estatina, estatinas de diferentes dosagens e equivalências) e comparam, na mesma análise, diabéticos com e sem doença cardiovascular; são poucos os estudos realizados apenas em diabéticos tipo 2 (ASPEN e CARDS)<sup>14,15</sup>; e nos restantes estudos as conclusões são tiradas a partir de uma reduzida percentagem de diabéticos.

## Conclusão

É importante ter em conta que a presença de fatores de risco altera a ponderação de risco de um diabético tipo 2 sem doença cardiovascular estabelecida. Nos indivíduos de baixo risco poderá ser útil a avaliação do risco cardiovascular através de uma calculadora específica para diabéticos, como recomendam as orientações da NICE no Prodigy<sup>5</sup>, para distinguir o possível benefício do tratamento e compará-lo com os efeitos laterais, custos ou outros malefícios para o doente. Neste processo é também fundamental ter em consideração a decisão do doente.

Portanto, sabe-se que a redução da morbimortalidade pelas estatinas é indiscutível nos diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular ou com fatores de risco cardiovasculares. Nos doentes sem doença cardiovascular são necessários estudos nos indivíduos de baixo risco (sem fatores de risco cardiovasculares e jovens) para concluir acerca dos seus benefícios, uma vez que não existem estudos.

Os resultados existentes parecem evidenciar a existência de diferentes níveis de risco no diabético tipo 2, que necessitará de uma orientação diferente no que diz respeito à terapêutica anti-dislipidémica.

Assim, ao contrário do que é definido na norma da Direção Geral de Saúde «*Abordagem terapêutica das dislipidemias*», os diabéticos podem não ser definidos todos com o mesmo risco, devendo os de muito alto risco ser alvo de intervenção intensiva com valores terapêuticos alvo de LDL baixos e os de baixo risco podendo ter um alvo terapêutico de LDL não tão exigente.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Agradecimentos

Dra. Benedita Graça Moura, especialista em medicina geral e familiar e orientadora de formação, pela revisão do trabalho.

## Bibliografia

- Perk J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012;33:1635-701.
- Alberico LC, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011;32:1769-2181.
- Direção Geral de Saúde. Abordagem terapêutica das dislipidemias. Circular normativa n.º: 019/2011 de 28/09/11.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1.
- Diabetes type 2 – Management. How do I assess the need for treatment with lipid-modifying drugs? Prodigy. 2012. [Disponível em: <http://prodigy.clarity.co.uk/diabetes.type.2>].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh. 2010 Mar. [Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>].
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes, National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). Royal College of Physicians. NICE. London 2008. [Disponível em: [www.nice.org.uk/nicemedia/live/1198/40803.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/1198/40803.pdf)].
- Yehud H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract. 2011;17 Suppl 2:1-53 [Disponível em: <https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf>].
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. Lancet. 2010;376:1670-81.
- Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376.
- Vijan S, Hayward R. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: Background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004;140:650-8.
- Sever PS, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). Diabetes Care. 2005;28:1151-7.
- Heart Protection Study collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study (HPS) of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361:2005-16.
- ASPEN study group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29:1478-85.
- CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Lancet. 2004.
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2008;371:117-25.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 1997;20:614-20.
- Shepherd J, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care. 2006;29:1220-6.
- Goldberg RB, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation. 1998;98:2513-9.
- Lemos JA, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A to Z trial. JAMA. 2004;292:1307-16.
- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. Eur Heart J. 2006;27:2323-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:126-78.



Práctica clínica

## Comprender al paciente y hacerse comprender por él

Daniel Figuerola<sup>a,\*</sup> y Enrique Reynals<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Fundació Rossend Carrasco Formiguera, Barcelona, España

<sup>b</sup> Universidad de Cuyo, Mendoza, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 2 de enero de 2013

Aceptado el 9 de enero de 2013

*Palabras clave:*

Educación terapéutica

Entrevista

Explicaciones

Potenciación.

*Keywords:*

Therapeutical education

Interview

Explanations

Empowerment.

### R E S U M E N

La competencia de los profesionales de la salud que atienden pacientes crónicos no se puede medir solo por sus conocimientos técnicos, sino también por sus aptitudes pedagógicas y sus habilidades de comunicación.

Al tratar de hacer comprender un concepto utilizamos explicaciones, pero no debemos olvidar la importancia de las actitudes, la reformulación empática, y el *empowerment*, la decisión compartida en un proceso en 5 fases (identificar el problema, explorar sensaciones, definir objetivos, desarrollar un plan y finalmente evaluarlo). Entrar en la filosofía del *empowerment* es adoptar un nuevo paradigma que consiste en conseguir que la competencia cultural, psicológica y pedagógica de los profesionales de la salud se añada a su competencia biomédica.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinología, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### To understand the patient and be understood by him

#### A B S T R A C T

The competence of healthcare professionals in treating chronic patients cannot be judged only by their technical knowledge but also by their pedagogical and communication skills. Although the clarification of a given concept requires its explanation, the importance of processes such as the attitudes, the empathic reformulation, the *empowerment* and the decision with its five steps - identify the problem, explore sensations, define goals, develop a strategy and finally evaluate it- must not be overlooked.

In order to fully understand the philosophy of *empowerment* a new paradigm must be adopted: the cultural, psychological and pedagogic aptitudes of healthcare professionals have to complement their biomedical knowledge.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinología, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

«Cuando me fui hacia el Camerún para convivir 2 años con una tribu primitiva – los dowayos – mi familia estaba muy preocupada por el clima, la posibilidad de violencia, las enfermedades, etc. A mi vuelta a Inglaterra el jefe de la tribu declaró que estaría dispuesto a acompañarme pero tenía miedo de un país en el que siempre hacía frío, había muchos accidentes y además quedaban restos de canibalismo según le habían asegurado».

(N. Barley en «El antropólogo inocente»)

### Decisión compartida

Los resultados del tratamiento de las enfermedades crónicas, y especialmente de la diabetes, no se basan solamente en el uso de medicamentos adecuados, sino que dependen en gran manera de cómo se informa al paciente sobre su enfermedad y de cómo se consigue que sea capaz de dominar algunas habilidades y adoptar determinadas conductas. En otras palabras, la competencia de los profesionales de la salud (PS) que atienden a pacientes crónicos no se puede medir solo por sus conocimientos médicos, sino también por sus aptitudes pedagógicas y sus habilidades de comunicación<sup>1</sup>.

En las facultades de ciencias de la salud se aprenden una gran cantidad de conocimientos teóricos necesarios para diagnosticar enfermedades y para tratarlas, pero se enseña poco o casi nada sobre cómo conseguir que el paciente participe en la gestión de su tratamiento. En el posgrado la situación cambia poco y solo los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielfiguerola@frcf.cat (D. Figuerola).

aprendices que han tenido la suerte de tener a su lado un maestro competente en el arte de relacionarse con el paciente aprenden realmente el oficio. Por suerte, cada vez hay más conciencia de estas carencias y desde muchos niveles diferentes se reclama un currículo para los profesionales de la salud que sea realmente integral, es decir, biomédico y psicológico, educativo, social y antropológico<sup>2</sup>.

Se entiende por *educación sanitaria*<sup>3</sup> la enseñanza dirigida a la población en general de los conocimientos, habilidades y conductas que sirven para mejorar su salud (programas de vacunación, campañas contra el hábito de fumar, difusión de normas de higiene, etc.). La educación sanitaria está al servicio de la prevención primaria, es decir, evitar la aparición de una enfermedad o de determinados trastornos. El término *educación de pacientes* y el más recientemente acuñado de *educación terapéutica* se reservan a la prevención secundaria y terciaria, es decir, al acortamiento de la duración de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas, así como a evitar las secuelas. En el caso de la educación terapéutica, pese a que la administración ha de sentar las bases para que se pueda llevar a cabo eficazmente, la responsabilidad directa recae sobre los profesionales que tratan a los pacientes. A diferencia del primer caso, aquí ya no se trata de población en general – y, por tanto, supuestamente sana –, sino de personas que padecen determinados trastornos y que acuden a los servicios sanitarios buscando un remedio para su enfermedad. Al fin y al cabo, el tratamiento casi siempre se basa en 2 grandes recursos: los fármacos y las normas de conducta, y en algunos casos (obesidad moderada, trastornos metabólicos leves, dolor de espalda benigno...), solo en estas últimas.

El rigor del PS debe ser el mismo a la hora de prescribir fármacos (elección del más idóneo, dosis, forma de administración, tiempo del tratamiento) que cuando indica las normas de conducta adecuadas (por qué, cuándo, cuánto y cómo). Cuando el médico dice «póngase 32 unidades de insulina glargina antes del desayuno y haga un poco de régimen», solo hace bien la mitad de su trabajo. ¿A alguien se le ocurriría dar por escrito una dieta detallada de 1.600 calorías restringida a 2 g de cloruro sódico al día y decir al paciente «póngase unas cuantas rayas de insulina»?

Actualmente no solo nadie discute la eficacia de la educación sanitaria en general y de la de pacientes en particular, sino que, por muy biomédica que sea su actividad, cualquier PS apoyará un programa sanitario educativo. No obstante, pese a este convencimiento intelectual y a esta actitud favorable, la realidad es que se está lejos de disponer de una atención médica integral que trate con el mismo rigor los aspectos biomédicos que los relacionados con comunicación y enseñanza. Las causas de esta carencia son diversas, una de las más relevantes el profundo arraigo del modelo biomédico entre los propios pacientes, que a menudo responden a la pregunta «¿qué tal, cómo está?» poniendo encima de la mesa los análisis de laboratorio sin entender que la pregunta es una invitación a contar cómo se sienten realmente.

Dedicaré el resto del artículo a diversos aspectos de la comunicación como las (a) las formas de explicar un concepto, (b) la importancia de las actitudes, y (c) el *empowerment*<sup>4</sup>.

(a) Mediante las *explicaciones* tratamos de hacer comprender un concepto y su desarrollo, no simplemente informar del mismo. Se considera que existen 3 tipos fundamentales de explicaciones, interpretativas, descriptivas y lógicas, además de 2 formas especiales que son la analogía o comparación y la metáfora<sup>5</sup>.

La *explicación interpretativa* no es más que la definición de diccionario, traduciendo el término desconocido (p. ej. la *cardiopatía isquémica*) por una o varias palabras sinónimas y de uso más corriente (la *afectación de las arterias del corazón*). La *explicación descriptiva* consiste en describir lo que es observado, plasmar en palabras lo que la realidad muestra. La característica de este tipo de explicaciones es la enumeración de hechos. A menudo la descripción de mecanismos biológicos necesita

citar con precisión una larga serie de elementos, lo que exige un esfuerzo continuado de atención. Un ejemplo de explicación descriptiva sería «la retinopatía incipiente se caracteriza por el aumento de la permeabilidad de los capilares de la retina y la pérdida de unas células que se sitúan a su alrededor que se llaman pericitos».

La *explicación lógica* pretende descubrir el porqué de un determinado acontecimiento y es la base del pensamiento científico. Responde al deseo de conocer la razón última de las cosas. La explicación lógica no se conforma con objetivar la realidad – descriptiva – sino que precisa además evidenciar su desarrollo, la concatenación de hechos. Así, p. ej., para explicar la necesidad del uso del glucagón en la hipoglucemia grave, el razonamiento lógico pasaría por referir el efecto sobre la glucogenólisis hepática de esta hormona.

La *comparación* consiste en un razonamiento analógico que pone en correspondencia 2 territorios, el de referencia y el del objeto de estudio. Por ejemplo, para explicar el fenómeno del alba se recurre a menudo al automóvil, que requiere gasolina para ponerse en marcha de modo parecido a cómo se requiere más cortisol por la mañana para emprender la actividad diaria. La *metáfora* es una figura de pensamiento por la cual se utilizan palabras que expresan literalmente una cosa para significar otra con la que tiene una cierta similitud. Las metáforas son como puentes entre un conocimiento previo y otro nuevo. Las metáforas son de gran utilidad para hacer comprender procesos complejos que no pertenecen al mundo habitual del alumno. Cuando el PS es capaz de encontrar una metáfora relacionada con algún elemento propio del entorno del paciente se produce un momento de magia comunicativa. A menudo la metáfora acaba sustituyendo el término real. Así, p. ej., un médico que solía decir que ajustar la insulina sin hacerse autoanálisis es como tocar un instrumento de oído, recibió como respuesta de unos de sus pacientes en una visita de control que, a pesar de no usar partitura, el violín erraba menos notas que antes.

(b) En las *entrevistas con pacientes* no siempre se puede reflexionar con tranquilidad la respuesta, sino que en ocasiones se debe contestar con una cierta inmediatez. Esto es especialmente importante frente a declaraciones negativas, como por ejemplo: «las transfusiones son malas» (y el paciente tiene una Hb de 7 g/l) o «la insulina produce ceguera» (y la enferma está subnutrida por una insulinopenia grave) o «la TA me sube solo si estoy nerviosa (y tiene un registro continuo de TA a 160/100 de promedio)». Llevado por una santa y explicable indignación, es fácil que el PS de una respuesta inapropiada, que corre el riesgo de que corte la comunicación. Es evidente que la primera respuesta es muy determinante, porque puede agravar la situación aumentando la resistencia, o bien abrir alguna brecha en la defensa por dónde entrar con la mayor habilidad posible. Proponemos al lector una pausa para que imagine cuál (o cuáles) contestaciones se podrían dar a la afirmación «la insulina no irá bien a mi diabetes porque mi madre se quedó ciega después de que le pusieran insulina». En la presentación propondremos unas cuantas respuestas al auditorio, a las que seguirán diversos comentarios. Trataremos de demostrar que excepto en la reformulación y en la empatía, en las demás respuestas posibles no se establece una auténtica relación sino que existe «sordera» de lo que la paciente cree y teme. Escuchar al otro no significa simplemente callar, sino adoptar una actitud receptiva y perceptiva. Escuchar implica comprender intelectual y afectivamente. No se trata de estar de acuerdo (asintiendo p. ej. a la afirmación de que la insulina produce ceguera) sino simplemente de escuchar al otro con su diferencia y tratar de hacerse comprender por él<sup>5</sup>.

La reformulación empática no es una actitud espontánea, de modo que – al igual que la escucha activa – debe entrenarse.

**Tabla 1**  
Diferencias entre el método tradicional y el *empowerment*

	Tradicional	<i>Empowerment</i>
La enfermedad es...	Biomédica	Biopsicosocial
La relación PS-paciente es...	Autoritaria, basada en la experiencia de profesional	Democrática, basada en la experiencia compartida
Problemas y necesidades son identificados por	El profesional	El paciente
Quién resuelve problemas	El profesional, que es responsable de diagnóstico y tratamiento	El paciente. El profesional es un recurso que ayuda a planificar
El objetivo es...	El cambio de conducta	Que el paciente informado tome decisiones
Las estrategias se usan para...	Aumentar el cumplimiento	Ayudar a los pacientes a que elijan
El incumplimiento...	Se considera un fracaso	No existe. Los cambios no adoptados se convierten en herramientas de aprendizaje para nuevos objetivos
Los cambios de conducta...	Son externamente motivados	Obedecen a motivación interna
El poder...	Está en manos del profesional	Es compartido

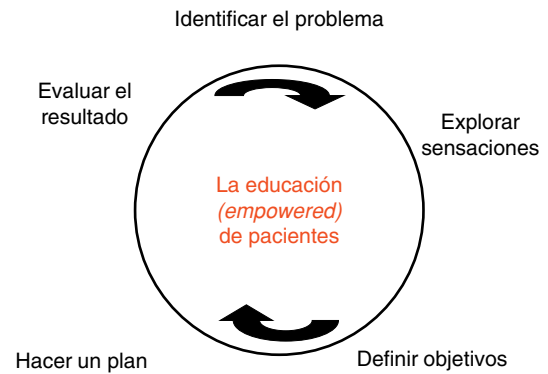
Fuente: Figuerola y Reynals<sup>1</sup>.

Algunas frases son especialmente demostrativas de lo que es la reformulación y los psicólogos las utilizan constantemente, como p. ej. «si yo he comprendido bien lo que usted quiere decir es...», «a su manera de ver...», «en otras palabras usted piensa que...». Este tipo de respuesta propone una verificación entre lo que se ha podido decir y lo que se ha entendido y permite la rectificación y los matices y por tanto la progresión en la relación entre paciente y profesional. Esta actitud supone no solo un interés intelectual por el otro sino también un deseo de compartir su estado emocional.

- (c) El modelo de la *decisión compartida*<sup>4</sup> se basa en la filosofía del *empowerment*, término que podría traducirse por potenciación. Parece ser que la palabra se acuñó en Estados Unidos en la década de los sesenta en relación con los movimientos sociales a favor de los afroamericanos, con la idea de «darles el poder» para que gestionaran sus necesidades en lugar de satisfacerlas directamente. Anderson (2000) aplicó esta filosofía a la educación de pacientes y publicó un libro – The Art of Empowerment – enormemente interesante para los educadores sanitarios. Una aproximación al concepto que da el propio Anderson es «el descubrimiento y desarrollo de la capacidad innata para ser responsable de la propia vida».

El *empowerment* no es una técnica sino un proceso y una nueva forma de entender la relación entre PS y pacientes. El objetivo de la educación médica no es el cambio de la actitud del paciente, sino que se trata de transferirle los conocimientos y habilidades precisas para que tome sus propias decisiones responsables. Puede decirse que las personas están «potenciadas» cuando tienen conocimientos suficientes para tomar decisiones personales y el control de la situación, cuando tienen recursos para implementar sus decisiones y cuando tienen experiencia para evaluar la eficacia de sus acciones. La tabla 1 resume las principales diferencias entre el método tradicional y el *empowerment*.

Siguiendo al modelo clásico en educación sanitaria, Anderson considera 5 fases (fig. 1) en el proceso del *empowerment* aplicado a la educación de personas con diabetes: a) identificar el problema; b) explorar sensaciones; c) definir objetivos; d) hacer un plan; y e) evaluar resultados.



**Figura 1.** El proceso del *empowerment*.

Muchos pacientes no son capaces de reconocer cuál o cuáles son los problemas que debe resolver en relación con su salud. Este hecho tiene poca trascendencia en el modelo tradicional, ya que es el médico el que identifica el problema (la hipertensión, la HbA1c demasiado alta, etc.) y el que prescribe el tratamiento, aunque sea a costa de una baja adherencia como es bien sabido. En el modelo del *empowerment* no hay nada a hacer sin identificación del problema por parte del paciente, de modo que la primera función del profesional será convertir los pacientes conocidos como «visitadores» («¿qué tal doctor?, vengo a verle...») en auténticos «clientes» que son capaces de saber qué es lo que quieren realmente («¿qué tal doctor?, vengo a que me resuelva/me ayude a...»). Cuando el paciente no identifica el problema algunas preguntas pueden contribuir a conseguirlo, por ejemplo ¿qué es lo más difícil en relación con el cuidado de la enfermedad?, ¿qué es lo que más le preocupa?, ¿a qué lo compararía?, ¿qué le causa el mayor malestar?, etc.

El segundo paso de la estrategia del *empowerment* es ayudar a los pacientes a identificar cómo se sienten en relación con la enfermedad y especialmente respecto del comportamiento o problema que esperan modificar. La expresión sentimental es importante porque el comportamiento depende mucho más de cómo se siente uno y qué piensa que no de lo que sabe al respecto. Lamentablemente a menudo los PS se sienten incómodos cuando el paciente formula afirmaciones cargadas de emociones y tienden a obviarlas, tratando de fijar de entrada los objetivos antes de facilitarle que de rienda suelta a la expresión sentimental.

El tercer paso de *empowerment* es la identificación de metas y objetivos. La función del PS es persuadir al paciente de la importancia de determinados objetivos como perder peso, hacer ejercicio, dejar de fumar, etc. Debe ser completamente respetuoso con las decisiones del paciente y sus prioridades y apoyarle en la consecución de sus primeros objetivos, aunque estén muy por debajo de lo que las guías sanitarias preconizan. Algunas preguntas pueden ayudar en el proceso de fijar metas: ¿qué es lo que realmente desea?, ¿qué lo que debería hacer?, dada la realidad de su situación ¿qué es lo que puede hacer?, ¿qué ganará si cambia?, ¿qué perderá en el cambio?, ¿cree que el cambio merece la pena?, etc.

A la definición de objetivos le sigue el paso de trazar el plan. Una estrategia para conseguirlo es pedir a los pacientes que hagan una lista de opciones que podrían ser efectivas, ya que la posibilidad de escoger es en general muy estimulante y favorece la adherencia al tratamiento. Si el objetivo es reducir la HbA1c un punto, una manera de comprometerle firmemente con el objetivo es pedir al paciente qué estrategia se le ocurre y contribuir luego a alargarle la lista de opciones. Algunas preguntas pueden ser útiles para que el paciente esté seguro de que el plan es apropiado, p. ej.: ¿está seguro que puede hacerlo?, ¿está seguro que desea hacerlo?, ¿realmente se compromete?, ¿qué cree que precisa para comenzar?, ¿qué hará para celebrar haberlo conseguido?, etc.

La forma de abordar la evaluación en el proceso del *empowerment* es probablemente el aspecto más diferencial con la educación activa de enfoque didáctico predominante. El término «cambios no adoptados» sustituye al de incumplimiento. Se trata de despenalizar definitivamente el error, que se convierte de este modo en inagotable fuente de nuevos aprendizajes.

La decisión compartida que deriva del proceso del *empowerment* se basa en la confianza y el respeto. Escuchar a los pacientes sin juzgarlos es un acto de compasión («tener pasión con») que implica respeto y reafirma la validez de su experiencia. La atención no crítica sirve de espejo para que los pacientes se vean a sí mismos como realmente son. Existen 2 requerimientos previos a la decisión compartida son:

- a) Crear un ambiente en el que el paciente se sienta seguro y aceptado.
- b) Proporcionar al paciente los conocimientos y habilidades necesarios para convertirse en actor de sus propias decisiones.

Entrar decididamente en la filosofía del *empowerment* es adoptar un nuevo paradigma, es decir «no el simple resultado de una nueva información, sino una transformación perceptiva de una nueva manera de ver la información existente» (Tomas Kunhn).

El nuevo paradigma<sup>6</sup> no es otro conseguir que la competencia cultural – antropológica si se prefiere – de los PS se añada a su competencia biomédica, psicológica y pedagógica. En la actualidad, la comunicación pedagógica y bioética entre profesional y paciente está basada en conceptos, valores y creencias propios de la cultura occidental, como por ejemplo la dualidad cartesiana cuerpo y alma, el derecho a la vida y a la muerte y la ineludible capacidad de tomar nuestras propias decisiones individuales. No obstante, estos conceptos y creencias no son compartidos por todas las culturas, de modo que si el profesional de la salud los aplica directamente sin tener en cuenta si coinciden o no con los de su paciente, está introduciendo una auténtica violencia en la relación. Un ejemplo característico lo constituye en nuestro medio la visita a mujeres musulmanas, las cuales casi siempre van acompañadas de su pareja que es quien trata de establecer la relación verbal con el médico. Esta actitud ancestral está basada en la idea del Islam de que el territorio público es masculino mientras que el privado es femenino. Si el médico aplica «su» modelo occidental y se dirige directamente a la mujer obviando al marido está introduciendo una auténtica distorsión comunicativa, además de faltar al respeto de las creencias de los demás.

La educación de pacientes pretende facilitar información adecuada a los pacientes, enseñarles cómo llevar mejor su patología

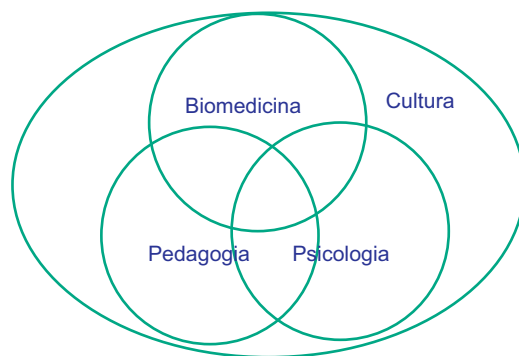


Figura 2. Abordaje global de la enfermedad crónica.

y fomentar su participación activa en la toma de las decisiones necesarias para el control de la misma. Este enunciado que parece obvio, en realidad no lo es en absoluto fuera de la cultura anglosajona de base democrática. El concepto de cronicidad y el de la colaboración activa del paciente en el control de la enfermedad son incomprensibles para más del 80% de la población mundial, entre la que podríamos incluir muchos colectivos de países del sur de Europa. Por tanto es evidente que los PS que tienen a cargo pacientes crónicos deben ser competentes en biomedicina, pedagogía, psicología clínica básica y antropología médica y cultural (fig. 2).

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Figuerola D, Reynals E. Educación terapéutica en diabetes. Implicación del paciente en su autocuidado. En: Endocrinología. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 831-9.
2. Figuerola D, Reynals E. La educación de profesionales de la salud en diabetes. En: Gomis, Rovira, Feliu, Oyarzábal, editores. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana; 2007. p. 433-45.
3. Juvinyà D, Figuerola D. Educación sanitaria, educación de pacientes y educación terapéutica. En: Figuerola D, editor. Manual de Educación Terapéutica. Ediciones Díaz de Santos; 2011. p. 1-11.
4. Anderson B, Funnell M. The Art of Empowerment. 2nd ed. American Diabetes Association; 2005.
5. Lacroix A, Assal J-Ph. Formation des soignants impliqués dans le suivi des maladies chroniques. L'éducation thérapeutique des patients. 3ª ed. Maloigne; 2011. p. 136-52.
6. Morlans M. Fer costat al malalt. Barcelona: Columna Edicions; 1994.

## Carta ao Editor

### Remissão da diabetes mellitus após cirurgia bariátrica. Um caso de remissão imediata

#### *Diabetes mellitus remission after bariatric surgery. A case of immediate remission*

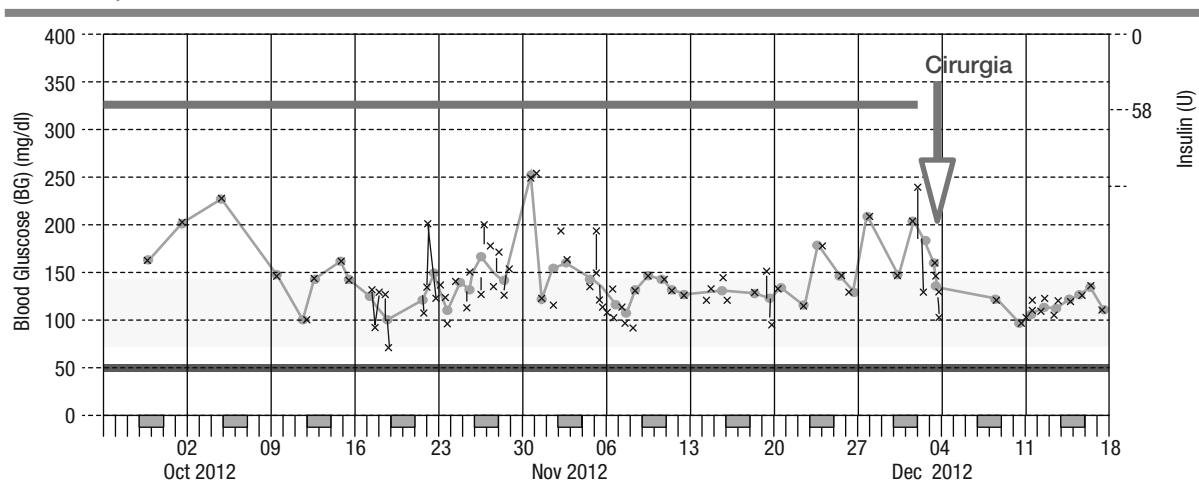
Há muito que se identificou uma remissão da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) após a realização de cirurgia bariátrica.<sup>1,2</sup> Muito discutida tem sido a questão de que esta se tem verificado poucas semanas antes que uma significativa perda de peso tenha ocorrido especialmente após a realização de *bypass* gástrico. Alterações nos níveis das hormonas gastrointestinais descritas em experimentação animal e também em alguns trabalhos em humanos ainda não forneceram respostas definitivas. No entanto, têm sido identificados possíveis mecanismos envolvidos. Os mais referidos são o aumento dos níveis de incretinas, do PYY e a redução da grelina, mas outras alterações têm vindo a ser referidas como alterações no paladar, nas vias neuronais da saciedade, na microbiota e na neoglicogénese intestinal.

O caso que passamos a relatar tem a particularidade de que a DM2 ficou controlada sem necessidade de qualquer outra terapêutica imediatamente após a realização de uma gastrectomia vertical calibrada. Trata-se de um homem de 50 anos, carteiro, com DM2 diagnosticada em 2001 tendo iniciado antidiabéticos orais em 2001 e insulina em 2008. No período pré operatório estava controlado sob embonato de metformina 3x/dia e prémistura de insulina 30% 32 a 30 un antes do pequeno-almoço e 28 un antes do jantar, sem hipoglicemias. Não apresentava complicações

microvasculares ou macrovasculares. Tinha hipertensão arterial, poliglobulia com hemafereses quase todos os meses - seguido em imunohematerapia e tinha deixado de fumar há uns meses por SAOS após iniciar ventilação não invasiva (CPAP) durante a noite no domicílio. Fazia antiagregação plaquetária com aas 150 mg/dia e alopurinol por hiperuricemia. Apresentava insuficiência venosa dos membros inferiores e imagens hepáticas de dimensões consideráveis interpretadas, como esteatose e como hemangiomas, com seguimento imagiológico na hepatologia e que foram consideradas benignas. Referia redução da libido e negava hábitos etanólicos. Inicialmente hesitava quanto à vontade de realizar a cirurgia bariátrica e tinha perdido 11 kg na fase de avaliação na consulta multidisciplinar. Quando foi operado tinha um IMC estável = 38,8 (Peso 107 kg altura 166 cm), cintura 132 cm, pressão arterial 140-78 mm Hg, pulso 63 ppm sob atenolol LA e enalapril 20 mg/dia (fig. 1).

O programa de cirurgia bariátrica definido pela consulta multidisciplinar seria a realização de *bypass* gástrico mas no ato cirúrgico foi encontrado um tecido epiploico friável e de dimensões invulgarmente grandes que levaram o cirurgião a optar pela realização de uma gastrectomia vertical calibrada. Um nódulo hepático macroscopicamente suspeito foi biopsado durante o procedimento e a histologia revelou tratar-se de um miolipoma. O período pós-operatório decorreu sem complicações tendo o doente alta ao 5º dia. Durante todo o período de internamento pós-operatório o doente não fez qualquer administração de insulina ou antidiabéticos orais e foi essa a maior surpresa que entendemos por bem aqui expor (tabela 1).

12 weeks up to 18.12.2012



**Figura 1.** Glicemias capilares 10 x/semana com os registos no glicómetro média = 135 (70 a 254) mg/dl nos últimos 30 dias sem poliúria.



**Tabela 1**

Glicemias capilares no pós-operatório imediato

Data/Hora	Valor
2012-12-04 13:00	126 mg/dl un. Ins.0
2012-12-04 19:00	105 mg/dl un. Ins.0
2012-12-05 07:00	123 mg/dl un. Ins.0
2012-12-06 07:00	161 mg/dl un. Ins.0
2012-12-06 13:00	132 mg/dl un. Ins.0
2012-12-06 19:00	138 mg/dl un. Ins.0
2012-12-07 13:00	158 mg/dl un. Ins.0

Após a alta o doente foi aconselhado a retomar a metformina 2×/dia por não estar absolutamente euglicémico e poder ser útil para a regressão da sua esteatose hepática. Acabou por não tomar a metformina alegando a dimensão do comprimido e também autosuspendeu a utilização do CPAP. Não voltou a realizar hemafereses mas continua a ser seguido em imunohemoterapia, com hematócrito de 45% no final do primeiro mês. Na primeira semana após a alta o doente perdeu 8 kg e 12,5 kg no primeiro mês. As glicemias capilares das primeiras semanas de ambulatório são apresentadas no figura 1.

**Bibliografia**

1. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122:248–256.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724–1737.

J. Sequeira Duarte<sup>a,\*</sup> e J. Guilherme Cardoso<sup>b</sup><sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia do Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal<sup>b</sup>Serviço de Cirurgia do Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: joamsequeiraduarte@gmail.com (J.Sequeira Duarte)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.02.001>



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Congressos e reuniões científicas

## Prémios atribuídos na cerimónia de encerramento do XIV Congresso Português de Endocrinologia, Porto, 24-27 de janeiro de 2013

### PRÉMIOS PARA TRABALHOS APRESENTADOS NO CONGRESSO

#### • PRÉMIO DE INVESTIGAÇÃO BÁSICA

##### 1.º PRÉMIO

CO070 «*Does adenosine deaminase (ada)-cd26/dppiv interaction regulate adipogenesis?*» dos autores Joana Rosmaninho-Salgado<sup>1</sup>, Maria Alexandra Gonçalves<sup>1</sup>, Vera Cortez<sup>1</sup>, Ana Patrícia Marques<sup>1</sup>, Joana Vindeirinho<sup>1</sup>, Cláudia Cavadas<sup>1,2</sup> das instituições:

<sup>1</sup>Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

#### • PRÉMIO INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

##### 1.º PRÉMIO EX AEQUO

CO089- «*Tumores da hipófise clinicamente não funcionantes: fatores preditivos do seu comportamento biológico*» dos autores L. Gomes<sup>1</sup>, I. Paiva<sup>1</sup>, C. Ribeiro<sup>1</sup>, F. Belo<sup>2</sup>, M. Rito<sup>2</sup>, O. Rebelo<sup>3</sup>, M. Alves<sup>1</sup>, S. Gouveia<sup>1</sup>, J. Saraiva<sup>1</sup>, C. Moreno<sup>1</sup>, M. Carvalheiro<sup>1</sup>, F. Carrilho<sup>1</sup> das seguintes instituições:

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

<sup>2</sup>Serviço de Neurocirurgia

<sup>3</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

CO077- «*Valor preditivo da tiroglobulina no momento da terapêutica ablativa com 131i utilizando TSH humana recombinante*» dos autores Miguel Melo<sup>1,2</sup>, Gracinda Costa<sup>3</sup>, Cristina Ribeiro<sup>1</sup>, Francisco Carrilho<sup>1</sup>, Maria João Martins<sup>4</sup>, Adriana Gaspar da Rocha<sup>2</sup>, Paula Soares<sup>2,5</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>1</sup> das seguintes instituições:

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Porto, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Medicina Nuclear, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>4</sup>Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>5</sup>Departamento de Patologia e Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

CO021- «*Características ante e pós-parto predictoras de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com diabetes gestacional*» dos autores Sandra Belo, Ângela Magalhães, Joana Queirós, Cristina Gâmbôa, Davide Carvalho das seguintes instituições:

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de S. João, Serviço de Obstetrícia, Centro Hospitalar de S. João-Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Grupo de Estudos de Diabetes Gestacional da Sociedade Portuguesa de Diabetologia

#### MENÇÕES HONROSAS

CO115- «*O laboratório no diagnóstico de feocromocitoma*» dos autores Marta Almeida Ferreira, Saulo Titonel, Jorge Dores, Rui Carvalho, André Carvalho, Helena Ramos, Helena Cardoso, Conceição Bacelar, Isabel Palma, Cláudia Freitas, Cláudia Amaral, Joana Vila-verde, Fátima Borges, José Carlos Oliveira, Henrique Reguengo das seguintes instituições:

Departamento de Medicina, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Departamento de Patologia Laboratorial, Serviço de Química Clínica Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

P36- «*Validação do algoritmo frax® para a população portuguesa*» dos autores Andréa Marques<sup>1</sup>; António Mota<sup>2</sup>; Helena Canhão<sup>3</sup>; José Carlos Romeu<sup>3</sup>; Pedro Machado<sup>1</sup>; Daniel Silva<sup>4</sup>; Afonso Ruano<sup>5</sup>; Ana Paula Barbosa<sup>6</sup>; António Aroso Dias<sup>7</sup>; Domingos Araújo<sup>8</sup>; Eugénia Simões<sup>9</sup>; Fernanda Águas<sup>10</sup>; Inês Rosendo Silva<sup>11</sup>; Inês Silva<sup>12</sup>; Jorge Crespo<sup>13</sup>; José Delgado Alves<sup>14</sup>; Lúcia Costa<sup>4</sup>; Mário Mascarenhas<sup>15</sup>; Óscar Lourenço<sup>16</sup>; Pedro L. Ferreira<sup>16</sup>; Raquel Lucas<sup>17</sup>; Raquel Roque<sup>18</sup>; Jaime Branco<sup>19</sup>; Viviana Tavares<sup>20</sup>; John Kanis<sup>21</sup>; José António P. da Silva<sup>1</sup> das seguintes instituições:

<sup>1</sup> Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Administração Regional de Saúde-Centro

<sup>3</sup>Serviço Reumatologia, Hospital Santa Maria

<sup>4</sup>Representante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

<sup>5</sup>Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia

<sup>6</sup>Representante da SPODOM, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo - Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal <sup>7</sup>Hospital de São João

<sup>8</sup>Representante APO, Hospital Conde Bertiandos, Ponte de Lima, Portugal

<sup>9</sup>Representante SPODOM, Instituto Português de Reumatologia, Lisboa, Portugal<sup>10</sup>Representante da Sociedade Portuguesa de Ginecologia

<sup>11</sup>Representante da Associação Nacional de Medicina Familiar

<sup>12</sup>Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

<sup>13</sup>Representante da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna

<sup>14</sup>Representante da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. FCML/CEDOC; Hospital Fernando Fonseca, Medicina IV; NEDAI

<sup>15</sup>Representante da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Diabetes, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>16</sup>Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>17</sup>Representante do ONDOR

<sup>18</sup>Hospital Garcia da Orta, EPE, Almada, Portugal

<sup>19</sup>Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental & CEDOC Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>20</sup>Representante da APOROS e Sociedade Portuguesa de Reumatologia

<sup>21</sup>Emeritus Professor, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

CO033- «Effectiveness and safety of vildagliptin compared with other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes (edge): Results from Portugal» dos autores M. Marcelino<sup>1</sup>, J. Jácome de Castro<sup>1</sup>, C. Mathieu<sup>2</sup>, G. Bader<sup>3</sup> on behalf of EDGE Steering Committee das seguintes instituições:

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Experimental Medicine and Endocrinology Section, Catholic University of Leuven, Belgium <sup>3</sup>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

CO046- «O papel da suplementação proteica em doentes internados por úlcera do pé diabético» dos autores A. Lopes, A. Carvalho, S. Garrido, T. Pereira, M. Almeida, A. Caldas, A. Maia, S. Teixeira, C. Amaral, C. Freitas, H. Neto, S. Pinto, J. Martins, J. Muras, I. Gonçalves, R. Guimarães, I. Fonseca, R. Carvalho, F. Pichel

Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

CO007- «Diabetes tipo 1 e gravidez: múltiplas administrações de insulina versus bomba perfusora de insulina» dos autores Joana Saraiva<sup>1</sup>, Sandra Paiva<sup>1</sup>, Luísa Ruas<sup>1</sup>, Luísa Barros<sup>1</sup>, Carla Baptista<sup>1</sup>, Miguel Melo<sup>1</sup>, Márcia Alves<sup>1</sup>, Sofia Gouveia<sup>1</sup>, Carolina Moreno<sup>1</sup>, Daniela Guelho<sup>1</sup>, Elvira Marta<sup>2</sup>, Leonor Gomes<sup>1</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>1</sup>, Paulo Moura<sup>2</sup>, Francisco Carrilho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

<sup>2</sup>Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

CO097- «Níveis de somatotrofina e igf-1 ao diagnóstico e após cirurgia em doentes acromegálicos. Será possível prever a probabilidade de cura ao diagnóstico?» dos autores Sandra Belo<sup>1,3</sup>, Cláudia Nogueira<sup>1,3</sup>, Ângela Magalhães<sup>1,3</sup>, Eduardo Vinha<sup>1</sup>, Josué Pereira<sup>2</sup>, Davide Carvalho<sup>1,3</sup> das seguintes instituições:

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

## • PRÉMIO DE CASUÍSTICA

### 1.º PRÉMIO

CO028- «Acuidade dos métodos de imagem cervical pré-operatórios em doentes com hiperparatiroidismo primário» dos autores Ferreira F., Font P., Madureira D., Santos JR, Leite V das instituições:

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

### MENÇÕES HONROSAS

CO029- «A normalização da PTH intraoperatória é um bom indicador de cura a longo prazo em doentes com hiperparatiroidismo primário» dos autores Ferreira F, Font P, Madureira D, Santos JR, Leite V das instituições:

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

CO050- «Função gonadal na síndrome de Turner» dos autores Márcia Alves, Margarida Bastos, Teresa Almeida Santos, Sofia Gouveia, Joana Saraiva, Carolina Moreno, Daniela Guelho, Manuela Carvalheiro, Francisco Carrilho das instituições:

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Serviço de Reprodução Humana, HUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

CO056- «Punção nodular cervical para doseamento bioquímico» dos autores João Capela Costa, L. Matos Lima, José Costa Maia

Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical, Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São João, Porto, Portugal

CO114- «Feocromocitomas: estudo multicêntrico retrospectivo dos protocolos de preparação pré-operatória – eficácia e complicações» dos autores A. P. Marques, I. Paiva, I. Sapinho, F. Rodrigues, H. Simões, M. Pereira, S. Belo, I. Manita, M. Alves, M. Ferreira, R. Rangel, J. Couto, M. J. Oliveira e Grupo de Estudo da Suprenal das instituições:

Hospital Braga, Hospital Pedro Hispano, Hospital São João, IPO Porto, Hospital Sto. António, Hospital de Gaia, Hospitais da Universidade de Coimbra, IPO Coimbra, Hospital Curry Cabral, Hospital Fernando Fonseca

### PRÉMIO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA APOIO NOVARTIS ONCOLOGY

«Cell cycle deregulation TPP53 and RAS mutations are major events in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas» Jaime Pita, Inês Figueiredo, Valeriano Leite e Branca Cavaco

Unidade de investigação em Patobiologia Molecular (UIPM)  
Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOFG), Lisboa, Portugal  
Centro de estudos de Doenças Crónicas (CEDOC)

BOLSA PROF. EDWARD LIMBERT EM PATOLOGIA DA TIROIDE  
APOIO GENZYME - A SANOFI COMPANY

«Suscetibilidade genética ao cancro da tiroide: efeito dos polimorfismos do gene do recetor da vitamina D» dos autores Manuel Lemos, Fernando Rodrigues, Teresa Martins e Teresa Azevedo

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Coimbra, Portugal

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO (RPEDM) - PRÉMIO PARA MELHOR ARTIGO ORIGINAL PUBLICADO NA RPEDM EM 2012

«Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores» dos autores Edward Limbert<sup>1</sup>, Susana Prazeres<sup>2</sup>, Deolinda Madureira<sup>3</sup>, Ana Miranda<sup>4</sup>, Manuel Ribeiro<sup>5</sup>, Francisco Silvestre Abreu<sup>6</sup>, Rui Cesar<sup>7</sup>, António Miguel Ferreira<sup>8</sup>, Margarida Ferreira<sup>9</sup>, Maritza Sá<sup>10</sup>, Laura Lemos<sup>11</sup>, Rita Carvalho<sup>12</sup>, Carlos Ponte<sup>13</sup>, Luís Mota<sup>14</sup>, Francisco Carrilho<sup>15</sup>, João Jácome de Castro<sup>16</sup>, Maria João Oliveira<sup>17</sup> e Grupo de Estudos da Tiroide da SPEDM com a seguinte filiação:

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE, Técnica Superior de Saúde, responsável pelo

Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, EPE, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE, Lisboa, Portugal

<sup>4</sup>Investigador, Cerena, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>5</sup>Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

<sup>6</sup>Hospital do Divino Espírito Santo

<sup>7</sup>Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

<sup>8</sup>Serviço de Endocrinologia, Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

<sup>9</sup>Serviço de Endocrinologia

<sup>10</sup>Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

<sup>11</sup>Direção Regional de Educação e Formação da Região Autónoma dos Açores

<sup>12</sup>Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital do Divino Espírito Santo

<sup>13</sup>Hospital do Divino Espírito Santo

<sup>14</sup>Hospital da Horta

<sup>15</sup>Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>16</sup>Hospital Militar Principal

<sup>17</sup>Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

MENÇÃO HONROSA:

«Hiperplasia Congénita da suprarrenal por deficiência de 21-hidroxilase: correlação genótipo-fenótipo» dos autores Natacha Fontes, Marco Pereira, Marta Nascimento, Eliana Oliveira, Filipa V. Espada, Marcelo Fonseca<sup>3</sup> com a seguinte filiação

Hospital Pedro Hispano – ULSM



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.elsevier.pt/rpedm](http://www.elsevier.pt/rpedm)



Congressos e reuniões científicas

## Calendário

### Internacionais

#### **37th Annual Meeting of the European Thyroid Association**

7-11 setembro 2013, Leiden, Holanda

<http://www.eurothyroid.com/futureevents.html>

#### **9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology**

19-22 setembro 2013, Milão, Itália

<http://www.jointmeeting2013.org/>

#### **49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting**

23-27 setembro 2013, Barcelona, Espanha

<http://www.easd2013.com/>

#### **83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association**

16-20 outubro 2013, Porto Rico

<http://www.thyroid.org/thyroid-events-education-media/83rd-annual-meeting-of-the-ata/>

#### **ESE Clinical Update**

25-27 outubro 2013, Madrid, Espanha

<http://www.es-hormones.org/meetings/2013/eseMadrid/>

#### **World Diabetes Congress-IDF**

2-6 dezembro 2013, Melbourne, Austrália

<http://www.idf.org/worlddiabetescongress>

### Nacionais

#### **3.º NETWORK de Tumores Neuroendócrinos**

18 outubro de 2013, Hotel da Música, Porto

Secretariado: [www.acropole-servicos.pt](http://www.acropole-servicos.pt)

#### **3.º Simpósio Internacional «Avanços em insulinoterapia» (programa em anexo)**

19 outubro de 2013, Hotel dos Templários, Tomar

Secretariado: [karinewoestijne@eurocongressos.pt](mailto:karinewoestijne@eurocongressos.pt)

#### **V Jornadas de Diabetes do Centro Hospitalar entre Douro e Vouga e Associação Diabético Feira (programa em anexo)**

24-26 outubro de 2013, Santa Maria da Feira

Contacto: [dulce.afsilva@gmail.com](mailto:dulce.afsilva@gmail.com)

#### **17.ªs Jornadas de Endocrinologia e Diabetologia de Coimbra**

7-9 novembro de 2013, Hotel Vila Galé, Coimbra

Secretariado: [mariajoao@acropole.pt](mailto:mariajoao@acropole.pt)

#### **7.º Fórum da Diabetes**

16 novembro de 2013, Freeport Alcochete

Contacto: [karinewoestijne@eurocongressos.pt](mailto:karinewoestijne@eurocongressos.pt)



