

Volume 15 · Número 1-2 · Jan.-Mar. · Abr.-Jun. 2020

# REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



**SPEDM** *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514





# REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

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



## SPEDM

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

ISSN: 1646-3439

E-ISSN: 2183-9514

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



### Open Access

Licença Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)

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



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

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

### Registo | Register

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

### Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

### Tiragem | Edition

5000 exemplares

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

**Depósito Legal | Legal Deposit:** 01020304/04

### Normas de Publicação | Instructions for Authors

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

### Assinatura anual | Annual Subscription

### Preço por número | Price per number

Gratuito

### E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:

[geral@spedm.pt](mailto:geral@spedm.pt)

### Paginação | Publishing

Next Color – Porto

### Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

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

Web of Science Emerging Sources Citation Index

### Informações sobre reprints | recompilações:

[geral@spedm.pt](mailto:geral@spedm.pt)

### Editor / Editor in Chief:

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

### Director / Director:

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

### Editores Adjuntos / Co-Editors:

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

### Editores Associados / Associated Editors:

#### Tiroide:

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

Valeriano Leite, Instituto Português de Oncologia

Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

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

#### Hipófise:

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

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

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

#### Suprarrenal:

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

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

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

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

#### Cardiovascular:

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

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

Nuno Bettencourt, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

#### Lípidos:

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

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

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

#### Reprodução e Desenvolvimento:

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

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

Manuel Bicho, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

#### Metabolismo Fosfocálcico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

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

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

#### Envelhecimento:

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

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

#### Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

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

#### Diabetes Mellitus:

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

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

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

#### Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

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

#### Tumores Neuroendócrinos:

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

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

#### Consultor de Estatística /

#### Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

#### Editor Técnico / Technical Editor:

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

#### Editores Internacionais /

#### International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Torino, Italy

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

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

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

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buyschaert Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

Ricardo Garcia Mayor Clinica Vida, Vigo, Spain

#### Editores Eméritos / Editors Emeriti:

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

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

#### Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha



Volume 15 • Número 1-2 • Janeiro / Março • Abril / Junho 2020

## SUMÁRIO

### Editorial

Vivemos Tempos de Mudança Paula Freitas .....	7
--	---

### *in memoriam*

Dr. Pedro Marques da Silva João Sequeira Duarte.....	9
---	---

### Artigo de Perspetiva

Como Perspectivo o Futuro da Endocrinologia Luis Gonçalves Sobrinho .....	10
--	----

### Artigos Originais

Contributo para Validação de Questionário sobre Contagem de Hidratos de Carbono e Dosagem de Insulina para Jovens com Diabetes Tipo 1 Insulinoterapia Intensiva Inês Mendes, Rita Carvalho, Bárbara Pereira, Armando Mendes, Rui César.....	14
--	----

Perceção do Estado de Saúde, Imagem Corporal e Dificuldades na Implementação de um Plano Alimentar em Pessoas com Diabetes Tipo 2 Marta Neves, Lúcia Narciso, Catarina D. Simões, Ana Valente .....	20
--	----

Diabetes em Idosos de Unidades de Convalescença: Caracterização Sociodemográfica e Clínica Rosa Mendes, Sónia Martins, Lia Fernandes .....	29
---	----

Prevalência de Excesso de Peso Infantil nos Utilizadores dos Cuidados de Saúde Primários de Matosinhos: Uma Comparação do Índice de Massa Corporal com a Classificação nos Registos Clínicos Carina M. Pereira, Catarina Henriques Silva, Rita M. Oliveira, Rosa Maria Príncipe, Emanuel José Valpaços .....	36
---	----

Fatores de Risco Cardiovasculares, Autoimunidade e Insulinorresistência na Doença de Graves Cátia Tomás Ferreira, Celestino Neves, João Sérgio Neves, Sofia Castro Oliveira, Oksana Sokhatska, Miguel Pereira, Ana Oliveirag, José Luís Medina, Luís Delgado, Davide Carvalho .....	44
--	----

Vitamina D e Hipoparatiroidismo Pós-Operatório: Uma Associação Fortuita? Vítor Devezas, Luis Sá-Vinhas, Hugo Santos-Sousa, Luis Matos-Lima, Laura Elisabete Barbosa.....	51
---	----

**Guidelines / Consensos**

Recomendações da SPEDM - Vacinação contra Infecções por Streptococcus pneumoniae em Adultos com Diabetes Mellitus Pedro Melo, Silvestre Abreu, Luísa Barros, Sónia Do Vale, Paula Freitas, Davide Carvalho.....	55
--	----

Orientações Nutricionais na Cirurgia Bariátrica/Metabólica – Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO) Carla Pedrosa, Anabela Martins, Cristina Teixeira, Filipa Ribeiro, Gisela Rocheta, Graça Raimundo, Hermínio Carrasqueira, Isabel Albuquerque, Joana Rodrigues, Léneo Andrade, Lia Vieira de Jesus, Maria Conceição Evangelista, Maria Pires Duarte, Mariana Fraga, Patrícia Almeida Nunes, Zélia Santos.....	59
--	----

**Casos Clínicos**

Diabetes Inaugural como Apresentação Clínica de Neoplasia Mucínica Papilar Intraductal Invasiva do Pâncreas Susana Marques de Sousa, Vera Seara, Maria Duarte, Marta Marques, Dolores Vázquez, Cristina Marques .....	70
--	----

Hipercalcitoninemia e Insulinoma: Uma Rara Associação Daniela Dias, Henrique Vara Luiz, Jorge da Cunha Oliveira, Pedro Sequeira, Jorge Portugal .....	75
--	----

Linfangioma da Suprarrenal e Hipertensão: Caso Clínico Ana Sofia Osório, José Rocha, Dolores López-Presa, Ema Lacerda Nobre .....	80
--	----

Tratamento Endócrino na Síndrome de Prader-Willi: Caso Clínico de Dois Gémeos Monozigóticos Vânia Gomes, Florbela Ferreira, Maria João Bugalho.....	85
--	----

Síndrome de Marine-Lenhart: Um Caso Raro de Hipertiroidismo Joana Maurício, Marta Arriaga Rocha, Susana Heitor.....	89
--	----

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais .....	92
---	----

Volume 15 • Number 1-2 • January/ March • April / June 2020

## CONTENTS

### Editorial

We Live in Times of Change Paula Freitas .....	7
---	---

### *in memoriam*

Dr. Pedro Marques da Silva João Sequeira Duarte .....	9
--	---

### Perspective Article

How I Perspect the Future of Endocrinology Luis Gonçalves Sobrinho .....	10
---	----

### Original Articles

Contribution for Validation of a Questionnaire about Carbohydrate Count and Insulin Dosage in Youth with Type 1 Diabetes Intensive Insulin Therapy Inês Mendes, Rita Carvalho, Bárbara Pereira, Armando Mendes, Rui César .....	14
Perception of Health Status, Body Image and Implementation Difficulties of Food Plan in Type 2 Diabetics Marta Neves, Lúcia Narciso, Catarina D. Simões, Ana Valente .....	20
Diabetes in Aged in Convalescence Units: A Sociodemographic and Clinical Characterization Rosa Mendes, Sónia Martins, Lia Fernandes .....	29
Prevalence of Child Overweight in Matosinhos' Primary Health Care Users: A Comparison of Measured Body Mass Index with Disease Classification from Clinical Records Carina M. Pereira, Catarina Henriques Silva, Rita M. Oliveira, Rosa Maria Príncipe, Emanuel José Valpaços .....	36
Cardiovascular Risk factors, Autoimmunity and Insulin Resistance in Graves' disease Cátia Tomás Ferreira, Celestino Neves, João Sérgio Neves, Sofia Castro Oliveira, Oksana Sokhatska, Miguel Pereira, Ana Oliveirag, José Luís Medina, Luís Delgado, Davide Carvalho .....	44
Vitamin D and Postoperative Hypoparathyroidism: Random Relationship? Vítor Devezas, Luis Sá-Vinhas, Hugo Santos-Sousa, Luis Matos-Lima, Laura Elisabete Barbosa .....	51

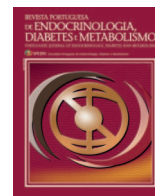
## Guidelines / Consensus

SPEDM Recommendations – Vaccination Against <i>Streptococcus pneumoniae</i> in Adults with Diabetes Mellitus Pedro Melo, Silvestre Abreu, Luísa Barros, Sónia Do Vale, Paula Freitas, Davide Carvalho.....	55
Nutritional Guidelines for Bariatric/Metabolic Surgery - Recommendations of the Portuguese Society for the Study of Obesity Carla Pedrosa, Anabela Martins, Cristina Teixeira, Filipa Ribeiro, Gisela Rocheta, Graça Raimundo, Hermínio Carrasqueira, Isabel Albuquerque, Joana Rodrigues, Léneo Andrade, Lia Vieira de Jesus, Maria Conceição Evangelista, Maria Pires Duarte, Mariana Fraga, Patrícia Almeida Nunes, Zélia Santos .....	59

## Case Reports

New-Onset Diabetes as Clinical Presentation of Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas Susana Marques de Sousa, Vera Seara, Maria Duarte, Marta Marques, Dolores Vázquez, Cristina Marques .....	70
Hypercalcitoninemia and Insulinoma: A Rare Association Daniela Dias, Henrique Vara Luiz, Jorge da Cunha Oliveira, Pedro Sequeira, Jorge Portugal .....	75
Adrenal Lymphangioma and Hypertension: Clinical Case Ana Sofia Osório, José Rocha, Dolores López-Presa, Ema Lacerda Nobre .....	80
Endocrine Treatment in Prader-Willi Syndrome: Two Monozygotic Twins Vânia Gomes, Florbela Ferreira, Maria João Bugalho.....	85
Marine-Lenhart Syndrome: A Rare Cause of Hyperthyroidism Joana Maurício, Marta Arriaga Rocha, Susana Heitor.....	89
Instructions for Author e Editorial Policies .....	92





Editorial

## Vivemos Tempos de Mudança



### *We Live in Times of Change*

Paula Freitas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Editor-chefe da Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

#### ***Mudam-se os tempos, mudam-se as vontades***

*Mudam-se os tempos, mudam-se as vontades,*

*Muda-se o ser, muda-se a confiança;*

*Todo o mundo é composto de mudança,*

*Tomando sempre novas qualidades.*

*Continuamente vemos novidades,*

*Diferentes em tudo da esperança;*

*Do mal ficam as mágoas na lembrança,*

*E do bem, se algum houve, as saudades.*

*O tempo cobre o chão de verde manto,*

*Que já coberto foi de neve fria,*

*E enfim converte em choro o doce canto.*

*E, afora este mudar-se cada dia,*

*Outra mudança faz de mor espanto:*

*Que não se muda já como soía.*

***Luís Vaz de Camões***

Realmente os tempos são de mudança. Mas os tempos sempre foram de mudança. Já o nosso ilustre Luís Vaz de Camões, no longínquo século XVI afirmava que «...todo o mundo é composto de mudança...». Só que agora, esta mudança foi rápida, não expectável, não prevista, pelo menos para a maioria de nós, no nosso habitual e confortável modo de viver. Sentimo-nos vulneráveis. E, como escreveu Eric Hoffer, “Num tempo de mudanças drásticas, são os que aprendem que irão possuir o futuro”. E, de facto, durante o período de confinamento imposto por esta pandemia, o mundo científico, em vez de parar, paralisar ou “congelar”, explodiu. Nunca houve tanta investigação. Os cientistas trabalharam e ainda trabalham em “operação modo de guerra” para desvendar, conhecer, tratar, tentar aniquilar o novo coronavírus, encontrar novas estratégias para controlar a sua propagação e minimizar as suas consequências para a saúde, sociedade e economia. Os cientistas portugueses são “pares” na investigação da COVID-19. Formaram-se novos projetos e novos consórcios de investigação científica entre vários institutos e universidades.

Houve também uma série de iniciativas das sociedades científicas, umas dirigidas aos profissionais de saúde, outras ao público em geral, numa altura em que o conhecimento científico validado e não “fake news” é uma preciosidade e necessidade. Quero enaltecer o trabalho conjunto de várias sociedades científicas nesta divulgação – particularmente a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, a Sociedade Portuguesa de Diabetes, o Núcleo de

<sup>a</sup> Autor Correspondente/Corresponding Author:

Correio eletrónico: [paula\\_freitas@sapo.pt](mailto:paula_freitas@sapo.pt) (Paula Freitas)

Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism

Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto.

1600-892 Lisboa

Portugal

<https://doi.org/10.26497/ed200043>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Estudos de Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e a Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar nas iniciativas “COVID-19 - a diabetes não pára” e a linha de informação “Diabetes/Covid-19” para informações à pessoa com diabetes *mellitus* no contexto da pandemia, mas também muitas outras sociedades científicas que de um modo altruísta mantiveram a comunidade científica e a população geral bem informados. Muitas outras sociedades científicas como as de Cardiologia, Pneumologia, Oncologia, Obesidade, Hematologia e Anestesia, mantiveram atividade de divulgação, sobretudo com *webinars* no período do serão de modo a manter a atualização científica de todos os interessados. Enquanto a pandemia avançou e a quarentena perdurou, a ciência e os profissionais de saúde, ganharam mais espaço e notoriedade por bons motivos nos noticiários e, conseqüentemente, mais apreço pela sociedade. Pena é que só batam palmas aos profissionais de saúde... É bom receber palmas, mas não chega quando se vai ao supermercado. Também quero agradecer a TODOS aqueles que estiveram na linha da frente da COVID-19, mas permitam-me um agradecimento em particular a todos os internos e jovens especialistas de Endocrinologia do nosso país.

Todo um leque de novas palavras começaram a fazer parte do quotidiano dos portugueses – pandemia, cadeia de contágio, calamidade, cerco comunitário, estado de emergência confinamento, confinamento compulsivo, coronavírus, quarentena, viseira, máscara, máscara comunitária, curva exponencial, achatamento da curva, fase de mitigação, imunidade, imunidade de grupo, zaragatoa, ventilador, isolamento profilático, distanciamento social, etiqueta respiratória,

decreto presidencial, teletrabalho, videochamada, ensino à distância, etc. Nunca a sociedade civil foi invadida por tantos novos conceitos científicos e de forma tão veloz.

“Disciplina, paciência, sacrifício e solidariedade” – foram os quatro pontos destacados pelo painel do *Eixo do Mal* para a Sociedade Civil enfrentar a COVID-19. Na minha opinião, estes 4 itens são os mesmos para muitas coisas na vida, inclusivamente para a realização de investigação científica e nomeadamente investigação clínica. Durante o tempo da pandemia, em vez de inércia, depressão ou abatimento, senti um fervilhar de atividade científica e, mais uma vez, os agradecimentos do corpo editorial desta revista a todos os que contribuíram na elaboração e revisão de artigos para este primeiro número de 2020. Este ano ficará seguramente para sempre na nossa memória.

Mas, o que é que a COVID-19 nos ensinou?

Espero que possamos emergir desta pandemia, uma comunidade mundial mais consciente, coesa e solidária. Espero ainda que esta nos tenha transformado em “melhores versões de nós próprios” e que nos tenha feito refletir pelo menos sobre dois assuntos: 1) Que futuro queremos construir? 2) Precisamos de novos valores?

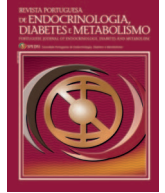
Em relação ao *slogan*: “Vai ficar tudo bem!”... Oxalá, esteja certo!

Paula Freitas  
Editora-chefe



Revista Portuguesa  
de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



*in memoriam*

Dr. Pedro Marques da Silva

João Sequeira Duarte<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Diretor do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.



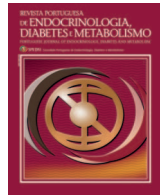
Faleceu o Dr. Pedro Marques da Silva, que fazia parte do quadro editorial da Revista da SPEDM, ex – Presidente da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose, um médico brilhante, um investigador competente e uma referência nacional e internacional na área do risco vascular. Mas, sobretudo, um homem íntegro que sempre se pautou pelos valores da amizade, da solidariedade, da ética e do humanismo.

A sua partida prematura, representando uma perda para a comunidade médica e científica, deixa-nos o pesado legado da obrigação de honrar a sua memória.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Perspetiva

## Como Perspectivo o Futuro da Endocrinologia



Luis Gonçalves Sobrinho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Professor catedrático convidado, jubilado, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; ex – Director do Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia, Lisboa.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.  
Reutilização permitida de acordo com  
CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) 2019.  
Re-use permitted under CC BY-NC.  
No commercial re-use.

Palavras-chave:

Endocrinologia / tendências;  
Portugal.

### How I Perspect the Future of Endocrinology

Keywords:

Endocrinology / trends;  
Portugal.

Quero começar por agradecer à Direcção da SPEDM o honroso e desafiante convite para partilhar convosco as minhas perspectivas sobre o futuro da Endocrinologia.

Vamos começar com uma banalidade: A prática da Endocrinologia vai evoluir sujeita aos mesmos factores que vão afectar a prática de todas as especialidades médicas, a saber:

A acelerada expansão dos conhecimentos com a consequente proliferação de tecnologias diagnósticas e terapêuticas. A esta dinâmica, cujas consequências, benéficas em termos de eficácia e maléficas em termos de custos, são evidentes, associa-se uma outra dinâmica paralela. As potencialidades aparentemente ilimitadas dos negócios da saúde vão levar cada vez mais à entrada em cena de muitos agentes e instrumentos de qualidade variável e, na prática, inverificável. Suplementos alimentares, cosméticos, anti-oxidantes, oligoelementos, etc.. já hoje ocupam mais os escaparates das farmácias do que os medicamentos convencionais. Se a isto, juntarmos a proliferação das medicinas ditas alternativas, ficamos com uma oferta imensa. Muitas, mas não todas estas alternativas, não têm qualquer valor, e algumas são mesmo óbvias burlas como é o caso da homeopatia. Por outro lado, a medicina convencional está longe de ser isenta de influências oriundas de interesses comerciais. As fronteiras entre evidência científica credível e desinformação podem ser muito ténues. Muitas decisões médicas são condicionadas por crenças e não por um conhecimento crítico bem fundamentado. E, isto aplica-se a decisões minhas tal como às de colegas, não é uma crítica a outros.

A irracionalidade a que os decisores médicos não são imunes igualmente afecta todos os outros profissionais da saúde e a população em geral que demanda soluções provenientes dos variados meios de comunicação hoje disponíveis. Isto leva-nos a estar atentos à expansão e à cada vez maior sofisticação das técnicas de *marketing* ao serviço da promoção de valores consumistas e da criação de expectativas cada vez mais exigentes. E aqui não há irracionalidade nenhuma. Quem vende estuda cuidadosamente as populações alvo e define muito bem a estratégia e as táticas para atingir os seus objectivos. Consta que a indústria farmacêutica atribui mais recursos à investigação em *marketing* do que à investigação tecnológica. Não sei se isto é verdade mas não custa a acreditar. O que é verdade é que para além das promoções directas para estimular a aquisição de produtos e serviços é criado todo um clima

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [luis.g.sobrinho@sapo.pt](mailto:luis.g.sobrinho@sapo.pt). (Luis Gonçalves Sobrinho)

Rua Saraiva de Carvalho n° 354, 6° D,  
1350-304 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/pa200044>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de alertas intimidatórios conducentes a maior receptividade às promoções. Isto é o que, em inglês, se chama *disease mongering*, i.e., promoção da doença para vender produtos e serviços por vezes por vias bastante indirectas. Querem um exemplo? Em fins de 2019 apareceu um artigo na revista *Visão* alertando para a prevalência e perigosidade das hipoglicémias. Até aqui tudo bem. Mas no cabeçalho da página lia-se “artigo patrocinado”. Em nenhuma parte estava identificada qual a entidade patrocinadora. O artigo não estava assinado. Não era um alerta de uma entidade sanitária! Era um anúncio que alguém pagou mantendo-se no anonimato e que não promovia explicitamente a venda de nenhum produto ou serviço. Estranho, não é? Se isto não é *disease mongering*, então o que é?

A crescente sofisticação das tecnologias de *marketing* ao serviço da maximização dos lucros a curto prazo como força motriz dominante da sociedade tem consequências sociais, éticas e mesmo na organização mental de todos nós, enquanto seres pensantes.

Quanto a consequências sociais teremos que considerar o previsível alargamento do fosso entre os *Haves* e os *Have nots*, produto da globalização. Cada vez mais os centros de poder financeiro, e consequentemente de influência, vão estar concentrados num número muito pequeno de investidores e seus acólitos sendo que a imensa maioria das populações é considerada apenas como força de trabalho e massa consumidora. Oxalá eu esteja enganado, mas vai ser cada vez maior a disparidade entre a medicina para os pobres e a medicina para os ricos, que sempre existiu, mas que nos últimos 60 anos, tinha sido apreciavelmente atenuada no nosso país.

O progresso tecnológico requiere uma reavaliação da maneira como se faz a gestão dos recursos. Como regra, os produtos inovadores que a indústria lança no mercado são muito caros. Nem todos trazem benefícios relevantes, mas a sua relevância é difícil de avaliar na altura do lançamento do produto. Uns são comparticipados, outros não, mas isso é outro problema. Alguém acaba sempre por ter de pagar – o beneficiário ou cada um de nós através dos impostos. Mas, sejam os doentes (directamente ou na forma de seguros) ou o Estado a pagar, a factura da saúde tende a aumentar muito. E não é claro que o Serviço Nacional de Saúde (SNS) tenha capacidade para continuar a responder às solicitações. Algumas medidas de contenção têm sido tomadas por ex. através de uma fiscalização apertada nos critérios de acesso, como é o caso, por exemplo, dos tratamentos com hormona do crescimento ou através de negociações de quotas com a indústria como é o caso de alguns antidiabéticos como as insulinas semi-sintéticas, por exemplo. Mas no caso, por exemplo, da obesidade, dada a sua enorme prevalência e a subjectividade dos critérios diagnósticos, os custos do recurso a medicamentos inovadores, actuais e futuros, podem criar problemas de muito difícil solução. Por exemplo, os agonistas do GLP1 para o tratamento da obesidade têm a vantagem de não serem psicotrópicos, ao contrário da maior parte das alternativas, e de terem uma razoável eficácia embora os resultados a longo prazo ainda sejam desconhecidos. Por outro lado, requerem uma administração diária por tempo indeterminado e custam, nas doses recomendadas, cerca da 50€ por semana.

Quanto a consequências éticas, os médicos terão que enfrentar, mais ainda do que agora, os dilemas que decorrem do desajuste entre os objectivos optimizados para cada doente e os meios efectivamente disponíveis.

Não sou capaz de prognosticar como vai evoluir esta situação mas é evidente, e já é evidente há muitos anos, que para

assegurar um mínimo decente a todos não se pode pretender dar o melhor a cada um.

A análise das mudanças da nossa organização mental por via das mudanças nas tecnologias e do *marketing* é complexa e só superficialmente poderá ser aqui aflorada.

Quando eu era jovem a forma de pensar a doença assentava no conhecimento das chamadas ciências básicas, nomeadamente da fisiopatologia e da farmacologia. É claro que os conhecimentos disponíveis eram muitas vezes rudimentares e a prática empírica prevalecia. Mas davam, pelo menos, para apurar o raciocínio lógico e identificar com clareza aquilo a podemos chamar os limites da realidade. Hoje, o raciocínio dedutivo – da molécula ao doente – é um pouco mais fecundo, mas a imensidade da informação (e desinformação) disponíveis faz com que apenas uma minoria de pessoas dedicadas a áreas muito restritas da patologia possa colher os frutos de tal abundância, e mesmo assim com muitas limitações. Na prática os clínicos têm que continuar a actuar baseados em informação empírica, agora mais sofisticada e indirecta, sobretudo na forma de estudos controlados, randomizados (RCTs – *randomized controlled trials*). A difusão dos resultados destes estudos acaba por ser materializada na incorporação em inúmeras NOCs (normas de orientação clínica) publicadas por diversas entidades. Vou clarificar o que quis dizer por “informação empírica... indirecta”. Nos inícios da minha vida clínica tratávamos sobretudo de doenças agudas ou de descompensações agudas de doenças crónicas. Os resultados, bons ou maus, eram imediatamente observáveis. Assim se construía a experiência clínica. Hoje em dia grande parte da actividade clínica consiste em corrigir “factores de risco” em pacientes assintomáticos. A eficácia da intervenção em cada caso nunca será observável (a menos que a intervenção seja desastrosa) só estudos epidemiológicos permitirão estabelecer, em diferido, que uma intervenção, em geral, é vantajosa. O médico pode ter experiência sobre a eficácia de uma dada estatina a reduzir os níveis de colesterolémia e sobre a sua toxicidade. Mas nunca vivenciará a experiência directa do enfarte que era para ocorrer e que, graças ao medicamento, não ocorreu. A sua organização mental vai basear-se menos naquilo que observou e mais nos estudos (nem sempre convergentes) em que acredita.

Sobre este tema gostaria ainda de vos deixar dois pontos para reflexão: 1) Primeiro: Quando é preciso recorrer a populações volumosas e a estatística sofisticada, como é por regra o que ocorre com os RCT, é por que as diferenças procuradas são pequenas. Quando o senhor Florey verificou que os doentes com pneumonia tratados com penicilina sobreviviam quase todos enquanto que os não tratados morriam quase todos não precisou de nenhum matemático para lhe dizer que a droga era eficaz; 2) Segundo: A prática médica baseada em NOCs, é sobretudo normativa, não convida ao desenvolvimento do raciocínio e aproxima a actuação dos médicos à dos operadores de *call centers*. As NOCs são instrumentos de consulta, não de estudo.

Outra mudança expectável na actividade médica é a intensificação do trabalho multidisciplinar e do *networking* que já se anuncia com a prática da telemedicina e da cirurgia robótica. As consultas à distância vão aumentar bem como o seu grau de sofisticação tal como terão que ser estruturadas as respectivas formas de facturação, etc.. O turismo de saúde vai também expandir-se.

Também o recurso à inteligência artificial (IA) e a bases de “*big data*” vai certamente expandir-se. Alguns algoritmos

disponíveis já permitem, no presente, reconhecer padrões morfológicos com uma discriminação superior à dos humanos e, por isso, têm sido aplicados a dados como os da imagiologia ou da anatomia patológica. É expectável que a IA venha permitir identificar algumas atitudes mais apropriadas para cada doente em função das suas especificidades, inicialmente genéticas, mas extensíveis a outros factores inclusivamente socio-familiares, de estilos de vida e de valores. Naturalmente, a fiabilidade dos produtos finais depende da qualidade dos dados introduzidos, dificilmente imunes a vieses. De qualquer forma podemos esperar que o recurso a IA pode personalizar mais as intervenções médicas. Será uma forma de consagrar o aforismo – não há doenças, mas sim doentes. Quanto ao valor preditivo das técnicas de biologia molecular, deixando de lado a doenças monogénicas conceptualmente fáceis de compreender, ficam as doenças multifactoriais em relação às quais os estudos GWAS (*Genome Wide Association Studies*) têm vindo a identificar um número crescente de polimorfismos associados ao risco ou à protecção. Cada um destes polimorfismos está associado a uma diferença minúscula mas, no conjunto, parecem ser responsáveis por uma parte importante da variância dos fenótipos. Tanto quanto sei os expectáveis desenvolvimentos nesta área não entraram ainda na prática corrente. Na prática ética, quero dizer, porque já há empresas a anunciar tratamentos da obesidade comum guiados por análise do genoma (ex. anúncios radiofónicos da Nutribalance). O campo aqui aberto à publicidade enganosa é enorme.

Não queria deixar de mencionar, ainda como factores influenciando a prática médica em geral, a previsível subalternização e proletarização dos médicos, já em curso. Os médicos serão cada vez menos ouvidos na definição de objectivos e normas das unidades de saúde sendo substituídos por gestores profissionais ao serviço de hierarquias financeiras e/ou partidárias e/ou outras (maçonaria, *Opus Dei*, etc.). Alguns médicos, mas não todos, serão tratados como operários especializados. Socialmente vamos sofrer as consequências do esmagamento da classe média a que pertencemos. Uma notícia recente particularmente reveladora é a do aumento da pobreza entre as pessoas que têm trabalho, não apenas nas desempregadas.

Convém dizer que todos os cenários que tenho vindo a considerar partem do pressuposto que as sociedades vão continuar a evoluir mais ou menos como até aqui sem descontinuidades de maior. O problema é que esta evolução é dificilmente sustentável a médio e, com pouca sorte, até mesmo a curto prazo. Em pouco tempo a consciência da importância das alterações climáticas, não apenas no futuro, mas já no presente, entrou na agenda mediática. Subjacente está o crescimento exponencial da população mundial. Mesmo que passemos a andar mais de bicicleta e menos de avião e que comamos mais legumes e menos carne, a pegada ecológica vai continuar a crescer quanto mais não seja porque o número de pezinhos não para de aumentar. Por quanto mais tempo é possível manter este *status quo*? Não faço ideia, mas não é de excluir a possibilidade de, a qualquer momento, acontecimentos catastróficos, naturais ou provocados por confrontos entre populações, alterem profundamente as sociedades tal como nós as conhecemos.

Depois destes considerandos gerais vamos dedicar-nos ao caso específico da Endocrinologia.

Tal como me parece a Endocrinologia tem duas características que não sendo exactamente específicas a diferenciam da maior parte das outras especialidades.

A primeira é a ausência de técnicas próprias.

A segunda é a diversidade e a muito desigual distribuição das patologias a que se dedica sendo que a obesidade, a diabetes e as doenças da tiroideia afectam muitíssimo mais pessoas do que as que são afectadas pelo numeroso e diversificado conjunto de todas as outras doenças ditas endócrinas

Na ausência de técnicas próprias o endocrinologista acaba por se definir apenas pela sua maior experiência clínica em certas áreas da patologia. Mas aqui opera o tal problema da distribuição desigual. A enorme prevalência das doenças comuns como a obesidade e a diabetes convida à intervenção de internistas, clínicos gerais, nutricionistas, etc. Um clínico pode dedicar muita da sua vida profissional a tratar diabéticos e tornar-se muito competente nessa área sem que tenha de ter formação em endocrinologia geral. E isto não só pode acontecer como acontece de facto e, ao longo do tempo, tem gerado algumas tensões. Aliás, a própria diabetes tornou-se bastante diversificada e pode requerer sub-especializações. Desta realidade têm consciência os responsáveis pelos serviços de Endocrinologia de Hospitais centrais que criaram dentro dos serviços que dirigem consultas sub especializadas com médicos dedicados. Em resumo, e em termos simples, não é preciso ser endocrinologista para ser competente a tratar algumas formas de patologia endócrina e, por outro lado, o título de endocrinologista, não assegura só por si, competência no manejo de qualquer patologia endócrina.

Até aqui ocupámo-nos dos problemas decorrentes do excesso de doentes e das guerras corporativas que esse excesso pode condicionar.

Vejamos agora o problema pelo outro lado: o grande número de doenças endócrinas menos comuns ou mesmo raras leva a que muitos endocrinologistas tenham tido, ao longo da sua formação e de toda a sua vida profissional pouco ou nenhum contacto com elas. E algumas são complexas e requerem uma organização mental e uma concentração de meios humanos e de equipamentos a que estes médicos têm escasso ou nenhum acesso e que não faz sentido criar e manter para cuidar de meia dúzia de doentes por ano.

Julgo que, idealmente, os serviços de Endocrinologia deverão concentrar as suas actividades em unidades especializadas acedendo à colaboração com profissionais médicos e não médicos e com outros serviços – imagiologia, cirurgia e outros apoios especializados – criando estruturas multidisciplinares focadas em patologias específicas. Desta forma atrairão um número suficiente de doentes portadores de patologias menos comuns, e poderão prestar um serviço de excelência e ter experiência própria validada. Esta necessidade de diferenciação aplica-se, aliás, a todas as especialidades. Num grande hospital geral é possível concentrar num Serviço de Endocrinologia um número razoável destas unidades.

Naturalmente, o número destas unidades, digamos assim, sub-especializadas, tem que ter alguma proporcionalidade com a prevalência da patologia a que se dedica. Isto requer um entendimento entre os vários serviços e um planeamento a nível nacional, não só das redes de referência dos doentes como dos estágios dos internos. Eu sei, por experiência própria, que isto é muito difícil de conseguir porque todos querem ter acesso a uma fatia, ainda que pequena, do bolo. Mas temos que ter uma visão estratégica das situações mesmo quando possa haver dificuldades na sua implementação.

A par destas unidades que procuram alcançar a excelência, é razoável que sejam criados serviços de endocrinologia em outros hospitais ou mesmo colocar endocrinologistas isolados

em estruturas de menor dimensão. Estes terão como missão cuidar das patologias mais comuns, rastrear outras patologias que serão referidas a centros mais especializados e assegurar localmente o seguimento destes doentes quando devolvidos pelos hospitais centrais. Idealmente, devem ter relações próximas com as unidades mais diferenciadas a que referem os doentes.

E quanto a progressos técnico-científicos úteis na clínica?

São desejáveis, e de esperar, avanços significativos na prevenção e tratamento das diabetes tipo 1 e no tratamento dos tumores neuroendócrinos e de outros tumores malignos de glândulas endócrinas. Muito se tem progredido nestas áreas seja em termos de capacitar os diabéticos a segregarem a sua própria insulina, caso dos transplantes, seja em termos de caracterizar a diversidade da biologia celular dos tumores. Apesar disso, a disponibilização de meios de intervenção eficazes não está à vista num horizonte próximo.

Para terminar, julgo que é aqui oportuno, introduzir o conceito de “*choosing wisely*” criado em 2002 pelo ABIM (American Board of Internal Medicine) e que tem como objectivo proteger os doentes das consequências do excesso de exames e de medicações por vezes nocivas e frequentemente inúteis. Muitas sociedades profissionais de vários países têm aderido a esta iniciativa divulgando listas de recomendações sobre práticas de diagnóstico e de tratamento. Estas recomendações, ao contrário das das NOCs, são muito precisas e concisas e podem funcionar como “*sound bites*” eficazes.

Embora o conceito de *choosing wisely* tenha sido deliberadamente criado para proteger os doentes dos excessos intervencionistas é difícil resistir à tentação de lhe reconhecer um enorme potencial na contenção das despesas. Um problema aqui está na possibilidade de quebra de confiança dos doentes, suspeitosos que as recomendações preconizadas pelos seus médicos tenham objectivos economicistas e não de melhoria da sua saúde.

Em todo o caso achei que era oportuno aproveitar este tempo de antena para lembrar que o programa *Choosing wisely* foi lançado em Portugal pela OM com o patrocínio de várias sociedades científicas em Outubro de 2018 e já tem algumas recomendações elaboradas acessíveis pela internet. Basta pesquisar “*Choosing Wisely* Ordem dos Médicos”.

Muito obrigado pela vossa atenção.

#### **Apresentações:**

Texto de comunicação apresentada no Congresso Português de Endocrinologia, Coimbra, Janeiro de 2020.

#### **Presentations:**

Communication text presented at the Portuguese Congress of Endocrinology, Coimbra, January 2020.

#### **Responsabilidades Éticas**

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

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

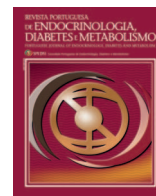
**Proveniência e Revisão por Pares:** Comissionado; sem revisão externa por pares.

#### **Ethical Disclosures**

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

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

**Provenance and Peer Review:** Commissioned; not externally peer reviewed.



Artigo Original

## Contributo para Validação de Questionário sobre Contagem de Hidratos de Carbono e Dosagem de Insulina para Jovens com Diabetes Tipo 1 Insulinoterapia Intensiva



Inês Mendes<sup>a,\*</sup>, Rita Carvalho<sup>a</sup>, Bárbara Pereira<sup>b</sup>, Armando Mendes<sup>c</sup>, Rui César<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia e Nutrição / Hospital do Divino Espírito Santo, Pontal Delgada, Açores, Portugal.

<sup>b</sup>Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto / Universidade do Porto, Porto, Portugal.

<sup>c</sup>Faculdade de Ciências e Tecnologia / Universidade dos Açores, Pontal Delgada, Açores, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-02-10

Accepted/Aceite: 2020-03-24

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;

Criança;

Diabetes Mellitus Tipo 1;

Hidratos de Carbono da Dieta;

Inquéritos e Questionários;

Insulina;

Reprodutibilidade dos Testes.

Keywords:

Adolescent;

Child;

Diabetes Mellitus, Type 1;

Dietary Carbohydrates;

Insulin;

Reproducibility of Results;

Surveys and Questionnaires.

### R E S U M O

**Introdução:** Não existindo em Portugal nenhum instrumento que teste os conhecimentos sobre contagem de hidratos de carbono e dosagem de insulina, o presente estudo teve como objetivo a tradução, adaptação transcultural e validação do questionário *PedCarbQuiz*.

**Material e Métodos:** Sendo o *PedCarbQuiz* um instrumento desenvolvido e validado para a população jovem norte-americana, efetuou-se a sua tradução e adaptação para a língua e cultura portuguesa. Posteriormente, esta versão foi entregue a 65 encarregados de educação de crianças e jovens com diabetes tipo 1 que compareceram à consulta de nutrição, tendo-se obtido uma taxa de resposta de 76,9%.

**Resultados:** A pontuação média obtida no *PedCarbQuiz* foi de  $81,5\% \pm 10,2\%$  (50,6%-96,8%). O valor de  $\alpha$  de Cronbach foi de 0,80 e a correlação entre as duas metades do questionário foi positiva e estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), o que confirma a validade e fiabilidade desta nova versão. Verificou-se ainda que crianças ou jovens do sexo masculino obtiveram pontuação no *PedCarbQuiz* inferior às do sexo feminino ( $p = 0,057$ ).

**Conclusão:** Apesar dos constrangimentos relacionados com a representatividade da população portuguesa, esta versão do *PedCarbQuiz* verificou-se estatisticamente validada, podendo considerar-se uma ferramenta útil para a monitorização e otimização das competências fundamentais para a contagem de hidratos de carbono na terapêutica da diabetes *mellitus* tipo 1.

## Contribution for Validation of a Questionnaire about Carbohydrate Count and Insulin Dosage in Youth with Type 1 Diabetes Intensive Insulin Therapy

### A B S T R A C T

**Introduction:** In the absence of an instrument in Portugal that tests the knowledge about carbohydrate count and insulin dosage, the present study aimed at the translation, cross-cultural adaptation and validation of the *PedCarbQuiz* questionnaire.

**Material and Methods:** Since *PedCarbQuiz* is an instrument developed and validated for the young American population, it was translated and adapted into the Portuguese language and culture. Subsequently, this version was applied to 65 caregivers of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus who attended to a nutrition appointment. The response rate obtained was 76.9%.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ines\\_c\\_mendes@hotmail.com](mailto:ines_c_mendes@hotmail.com) (Inês Mendes)

Avenida D. Manuel I, 9500-370 Ponta Delgada, São Miguel, Açores, Portugal.

<https://doi.org/10.26497/ao200011>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Results:** The mean PedCarbQuiz final score was  $81.5\% \pm 10.2\%$  (50.6%-96.8%). Cronbach  $\alpha$  was 0.80 and the correlation of split halves was positive and statistically significant ( $\rho < 0.001$ ), which confirms the validation and reliability of the portuguese version. It was also verified that male patients had lower final scores than female patients ( $\rho = 0.057$ ).

**Conclusion:** Despite the constraints related to the Portuguese population representativity, this version of the PedCarbQuiz was statistically validated, and it may be considered a useful tool in monitoring and optimizing key competences related to carbohydrate count for the treatment of type 1 diabetes mellitus.

## Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) pode afetar indivíduos de qualquer idade, mas apresenta maior incidência em crianças e adultos jovens,<sup>1</sup> consistindo o seu tratamento na administração de insulina, cuidados na alimentação e prática de atividade física.<sup>2,3</sup>

A Federação Internacional da Diabetes recomenda a terapia alimentar como parte integrante do tratamento da DM1, referindo que não existem dietas padrão que se ajustem a todas as pessoas e situações. A base da terapêutica alimentar consiste numa alimentação adequada associada a um estilo de vida saudável, numa abordagem individualizada e conduzida por um profissional habilitado com formação específica na área da alimentação, nutrição e diabetes *mellitus* (DM).<sup>3-9</sup> Na criança ou jovem com DM1 a terapia alimentar tem como objetivos: proporcionar um adequado funcionamento dos órgãos e o seu normal crescimento e desenvolvimento; a manutenção de níveis glicémicos dentro dos valores considerados normais; e garantir o controlo do perfil lipídico e da pressão arterial.<sup>4,5,10,11</sup>

Assim, é importante reforçar a necessidade de acompanhamento por um profissional especializado na área da alimentação, nutrição e DM de forma a atingir todos os objetivos terapêuticos nutricionais.<sup>9</sup>

O método de contagem de hidratos de carbono (HC) nos alimentos é uma ferramenta usada em pacientes com DM, centrada na quantidade de HC ingeridos. É uma metodologia que tem vindo a ganhar especial relevo ao ser aplicada em conjunto com a insulino-terapia intensiva ou funcional, na qual a dose de insulina administrada é ajustada em função da glicemia pré-prandial e da quantidade de HC ingeridos.<sup>4-6,8,12</sup> O método tem mostrado melhorar a qualidade de vida,<sup>13</sup> evidenciando-se que beneficia o controlo metabólico em crianças e jovens com DM1.<sup>14,15</sup> A implementação desta terapêutica, requer rigoroso conhecimento do teor de HC nos alimentos para os cálculos subsequentes das doses de insulina administrada, competências que podem ser difíceis de avaliar e quantificar na prática clínica.<sup>10,16,17</sup>

O questionário *PedCarbQuiz* (PCQ), da autoria de Koontz, MB *et al* (2010), em **Anexo A**, é um instrumento que visa avaliar os conhecimentos dos encarregados de educação de crianças e jovens (EECJ) com DM1, na contagem de HC e no cálculo das doses de insulina.<sup>10</sup> Atualmente, este instrumento encontra-se validado para a população jovem norte-americana com DM1<sup>10</sup> e adaptado, embora sem validação, no Brasil (Silva CF, *et al*, 2016, resumo de comunicação em congresso). Não existindo nenhum instrumento em Portugal que teste os conhecimentos sobre contagem de HC e dosagem de insulina, o objetivo geral deste estudo foi realizar a tradução, adaptação transcultural e validação do questionário PCQ para aplicação a EECJ com DM1 e idade inferior a 18 anos, seguidos numa unidade hospitalar de nível 3 por uma equipa pediátrica de endocrinologia e nutrição em que a abordagem e ensino das questões alimentares e nutricionais são feitas por nutricionista.

## Material e Métodos

O questionário PCQ de administração direta tem 78 itens de escolha múltipla, e compreende questões com diferentes níveis de complexidade e dificuldade, exigindo cerca de 20 a 30 minutos para o seu preenchimento. O PCQ divide-se em dois domínios, o primeiro domínio contém 58 questões relacionadas com a contagem e reconhecimento de HC e o segundo domínio inclui 20 questões sobre a dosagem de insulina. A pontuação deste questionário varia entre zero e 78 pontos, sendo que quanto mais alta a pontuação, maior o conhecimento.

Foi efetuado o pedido de apreciação à Comissão de Ética do hospital para a realização do presente estudo de investigação, sendo este aprovado oficialmente no dia 22 de fevereiro de 2017 (**Anexo B**).

Este é um estudo prospetivo e descritivo, com uma amostra de conveniência, desenvolvido num serviço hospitalar que presta cuidados de saúde a cerca de 70 crianças e jovens com diabetes tipo 1 e idade inferior a 18 anos.

A tradução e a adaptação cultural do conteúdo da ferramenta ocorreram segundo as seguintes etapas: tradução inicial, síntese da tradução, retrotradução, verificação do processo de equivalência cultural, pré-teste e avaliação do processo de adaptação cultural. A primeira fase consistiu numa tradução do instrumento original de inglês para português, realizada de forma independente por um profissional experiente na área da nutrição, fluente em ambos os idiomas. A esse profissional foi solicitado o uso de linguagem clara, de forma a captar o significado do item, sem que fosse realizada uma tradução literal. Na segunda etapa, um observador com experiência na área da nutrição realizou a verificação da tradução realizada, resolvendo discrepâncias e erros. Na terceira etapa, realizou-se a retrotradução da versão elaborada. Na quarta etapa, formou-se uma equipa de profissionais (2 nutricionistas e 3 diabetologistas) nativos de língua portuguesa e fluentes em inglês com o objetivo de concluir a versão pré-final da ferramenta, verificando equivalências de semântica, idiomática, cultural e conceitual entre a versão original e a portuguesa. Foi realizada uma adaptação transcultural dos itens, alimentos e terapêuticas com o objetivo de obter um instrumento equivalente ao desenvolvido no país de origem do questionário PCQ. Procurou-se assim assegurar uma equivalência de conteúdo e semântica com o original e a sua compreensão pelos pacientes portugueses. Posteriormente, fez-se um pré-teste aos encarregados de educação (EE) de três crianças com DM1 para avaliar a compreensão do questionário, surgindo, após alguns ajustes, a versão final traduzida e adaptada do PCQ (**Anexo C**).

Por fim, o questionário foi aplicado aos EECJ com DM1 e idade inferior a 18 anos, seguidos pela equipa de Endocrinologia e Nutrição do hospital, e que compareceram à consulta entre os meses de março de 2017 e dezembro de 2019. No total foram distribuídos 65 questionários, tendo sido considerados 50 questionários válidos. Os restantes 15 questionários não foram devolvidos preenchidos. Todos os inquiridos deram o seu consentimento informado, consciente e escrito para participação no estudo.

Foram ainda recolhidos, através do processo clínico do hospital, alguns dados sociodemográficos das crianças e dos jovens cujos EE participaram no estudo, tais como idade, sexo, duração da diabetes, idade do diagnóstico, regime de insulina, nível de HbA1c, etnia e nível de escolaridade parental.

Por forma a encorajar a participação e implementar as competências na área, foi fornecido a cada EE, após o preenchimento do questionário, a sua correção e pontuação obtida.

Após a recolha dos dados, estes foram introduzidos nos *softwares* informáticos KNIME Analytics Platform versão 3.3.2.® (KNIME AG) e R® (R Core Team).<sup>18</sup> A análise descritiva teve como base o cálculo de frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão. A análise estatística foi realizada através de testes como: Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade das variáveis numéricas; correlações de Spearman Rho para comparação entre duas variáveis numéricas; teste de Bartlett para verificar a homogeneidade da variância das variáveis; teste de Wilcoxon para comparar uma variável numérica com uma categórica binária; e o coeficiente de  $\alpha$  de Cronbach para aferição da consistência interna dos resultados. Para todas as variáveis considerou-se um nível de significância de 0,05.

## Resultados

Na Tabela 1 estão descritas as características da amostra. A amostra foi constituída por 50 questionários preenchidos, num total de 65 distribuídos, o que corresponde a uma taxa de resposta de 76,9%.

Tabela 1. Caracterização da amostra

	% ou média $\pm$ desvio-padrão
<b>n</b>	50
<b>Idade da criança/jovem (anos)*</b>	13 (10,25; 17)
<b>Sexo</b>	
Masculino	50%
Feminino	50%
<b>Idade do diagnóstico (anos)</b>	8,4 $\pm$ 4,5
<b>Duração da diabetes (anos)*</b>	3 (1; 7)
<b>Etnia/raça</b>	
Caucasiana	100%
<b>Escolaridade parental</b>	
1º Ciclo	39%
3º Ciclo	14,6%
Ensino secundário	12,2%
Ensino superior	34,2%
<b>HbA1c (%)</b>	7,7 $\pm$ 1,3
<b>Regime de insulina</b>	
Bólus	44%
SPSCI	56%

Notas: n- número de participantes; %- percentagem; HbA1c- hemoglobina glicada A1c; SPSCI- sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina. \*Variáveis com distribuição não normal são reportadas pela mediana e intervalo interquartis (25<sup>th</sup> e 75<sup>th</sup>).

Na Fig. 1 encontra-se representada a distribuição das pontuações obtidas no PCQ. Tendo em conta que o máximo da escala é de 78 pontos, a média  $\pm$  desvio-padrão dos resultados obtidos foi de 63,6  $\pm$  8,0 pontos ou 81,5%  $\pm$  10,2%, com um mínimo de 39,5

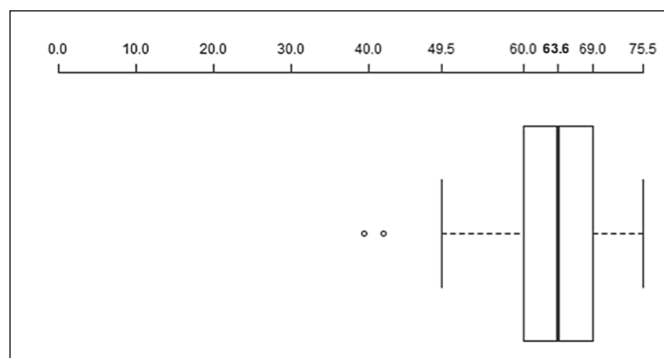


Figura 1. Gráfico de extremos e quartis para a pontuação do PedCarbQuiz.

pontos (50,6%) e um máximo de 75,5 pontos (96,8%). Nove dos participantes responderam corretamente a mais de 90% do questionário.

Sabendo que o PCQ se divide em dois domínios e estes, por sua vez, se subdividem em subdomínios, as Tabelas 2 e 3 mostram a pontuação média, em percentagem, obtida para cada subdomínio do questionário e a percentagem de inquiridos que obteve pontuação máxima em cada um dos subdomínios, respetivamente.

Tabela 2. Pontuação média, em percentagem, obtida para cada subdomínio do PedCarbQuiz.

DOMÍNIOS E SUBDOMÍNIOS	% Pontuação Média $\pm$ Desvio-padrão
<b>DOMÍNIO 1 - HIDRATOS DE CARBONO</b>	82,8 $\pm$ 9,6
a) Reconhecimento dos HC nos alimentos	89 $\pm$ 11,2
b) Contagem de HC em determinadas porções de alimentos	66,9 $\pm$ 22,2
c) Interpretação de rótulos	87,5 $\pm$ 19,9
d) Contagem de HC em refeições completas	61,9 $\pm$ 21,2
<b>DOMÍNIO 2 - INSULINA</b>	78,4 $\pm$ 21,2
a) Rácio insulina:HC	85,5 $\pm$ 20,6
b) Dose de insulina para correção da glicemia	92,5 $\pm$ 22,0
c) Cálculo da dose de insulina para uma refeição completa	62,4 $\pm$ 31,9

Notas: HC - hidratos de carbono; % - percentagem.

Tabela 3. Percentagem de participantes que obteve cotação total em cada um dos subdomínios do PCQ.

DOMÍNIOS E SUBDOMÍNIOS	% participantes com cotação total
<b>DOMÍNIO 1 - HIDRATOS DE CARBONO</b>	0
a) Reconhecimento dos HC nos alimentos	12
b) Contagem de HC em determinadas porções de alimentos	14
c) Interpretação de rótulos	62
d) Contagem de HC em refeições completas	2
<b>DOMÍNIO 2 - INSULINA</b>	10
a) Rácio insulina:HC	50
b) Dose de insulina para correção da glicemia	80
c) Cálculo da dose de insulina para uma refeição completa	16

Notas: HC - hidratos de carbono; % - percentagem.

Nota-se que num total de 58 perguntas do primeiro domínio, a pontuação média foi de  $48 \pm 5,6$  pontos ou  $82,8\% \pm 9,6\%$  (54,3%-97,4%) e que no total de 20 pontos do segundo domínio, a pontuação média foi de  $15,7 \pm 4,2$  pontos ou  $78,4\% \pm 21,2\%$  (0%-100%).

Pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk, verificou-se que a variável pontuação do PCQ não se ajusta a uma distribuição normal ( $p < 0,01$ ). Testes não paramétricos, como a correlação de Spearman Rho, confirmaram não existir uma correlação significativa entre a pontuação do PCQ e a idade de diagnóstico, a idade da criança/jovem, o nível de HbA1c e a duração da diabetes da criança/jovem. Para todas as variáveis categóricas, o teste de Bartlett não confirmou que as variâncias são distintas. Deste modo, através do teste de Wilcoxon, verificou-se que também não existem diferenças significativas entre a pontuação do PCQ e o regime de insulina ou o nível de escolaridade parental (considerando alto nível para EE que completaram o ensino secundário ou superior e baixo nível para EE que completaram o 1º ou 3º ciclo de escolaridade). No entanto, este teste mostrou uma diferença muito próxima de ser estatisticamente significativa entre a pontuação do PCQ e o sexo da criança/jovem ( $p = 0,057$ ).

Na **Tabela 4** encontram-se os valores obtidos no teste de consistência interna ( $\alpha$  de Cronbach), enquanto na **Tabela 5** se en-

**Tabela 4.** Valores obtidos pelo teste  $\alpha$  de Cronbach.

DOMÍNIOS E SUBDOMÍNIOS	$\alpha$ de Cronbach
<b>Total PCQ</b>	0,80
<b>DOMÍNIO 1 - HIDRATOS DE CARBONO</b>	0,93
a) Reconhecimento dos HC nos alimentos	0,75
b) Contagem de HC em determinadas porções de alimentos	0,58
c) Interpretação de rótulos	0,77
d) Contagem de HC em refeições completas	0,66
<b>DOMÍNIO 2 - INSULINA</b>	0,87
a) Rácio insulina:HC	0,75
b) Dose de insulina para correção da glicemia	0,79
c) Cálculo da dose de insulina para uma refeição completa	0,78

Notas: HC - hidratos de carbono.

**Tabela 5.** Correlações de Spearman Rho e o seu nível de significância.

DOMÍNIO	Correlação de Spearman Rho	Valor de $p$
<b>1ª Vs 2ª metade do PCQ</b>	0,51	<0,001
<b>DOMÍNIO 1 - HIDRATOS DE CARBONO</b>	0,88	<0,001
a) Reconhecimento dos HC nos alimentos	0,68	0,02
b) Contagem de HC em determinadas porções de alimentos	0,56	<0,001
c) Interpretação de rótulos	0,62	<0,001
d) Contagem de HC em refeições completas	0,38	0,007
<b>DOMÍNIO 2 - INSULINA</b>	0,68	<0,001
a) Rácio insulina:HC	0,46	<0,001
b) Dose de insulina para correção da glicemia	0,38	0,005
c) Cálculo da dose de insulina para uma refeição completa	0,66	<0,001

Notas: HC - hidratos de carbono; S - Spearman Rho;  $p$  - nível de significância.

contra o resultado obtido pela correlação de Spearman Rho que permite avaliar a consistência interna pela divisão do questionário em duas metades: a primeira metade inclui os subdomínios ímpares e a segunda metade contém os subdomínios pares do questionário. Na mesma tabela encontram-se também os valores obtidos pela correlação de Spearman Rho entre cada um dos domínios e subdomínios e o total da pontuação do PCQ.

## Discussão

O objetivo deste estudo foi a tradução, adaptação e validação da versão portuguesa do PCQ, para aplicação a EECJ com menos de 18 anos de idade e com diagnóstico de DM1.

Os valores do teste de  $\alpha$  de Cronbach suportam a fiabilidade do questionário. Contudo, como a fiabilidade depende do número de itens, é normal que os coeficientes sejam mais baixos para os subdomínios do que para cada um dos domínios ou para o questionário global. Em comparação com as medidas de consistência interna apresentadas no estudo de validação do questionário original, a concordância entre os itens dos subdomínios do presente estudo foi semelhante.<sup>10</sup>

Através do teste de consistência interna pela divisão do questionário em duas metades, a correlação entre elas foi positiva e estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), o que confirma a fiabilidade deste instrumento. Em relação à pontuação total e cada um dos domínios e subdomínios do PCQ, todas as correlações foram positivas e com significado estatístico ( $p < 0,05$ ).

Através do teste de Wilcoxon, verificou-se a existência de uma tendência, próxima de ser estatisticamente significativa ( $p = 0,057$ ), para que crianças do sexo feminino obtenham, em média, uma pontuação superior às do sexo masculino (64 vs 63,4 pontos). No entanto, para as restantes variáveis, não se conseguiu provar qualquer efeito significativo entre estas e a pontuação do PCQ.

As vantagens desta ferramenta são a sua facilidade de preenchimento e correção, assim como a rapidez na obtenção da pontuação final. Para além disso, os resultados obtidos neste estudo mostraram-se idênticos aos encontrados no estudo de validação do questionário original.<sup>10</sup>

Uma das vantagens desta nova versão do PCQ é que, ao contrário da versão original,<sup>10</sup> a versão portuguesa do PCQ acede aos conhecimentos sobre as doses de insulina para correção da glicemia através de um esquema insulínico que tem em consideração, não só a glicemia pré-prandial medida, como também o fator de sensibilidade à insulina e o valor alvo da glicemia. Também as questões relativas ao rótulo nutricional foram adaptadas, indo ao encontro do estabelecido na União Europeia através do Regulamento (UE) N° 1169/2011.<sup>19</sup>

Os resultados deste estudo têm implicações tanto a nível da prática clínica como da investigação, uma vez que, como já referido, comprovou-se uma tendência para pontuações do PCQ inferiores nas crianças/jovens com DM1 do sexo masculino.

Mehta SN *et al* (2009), demonstrou que a precisão no cálculo de HC e a monitorização contínua da glucose reduzem os níveis de HbA1c em crianças com DM1, no entanto, neste estudo não se comprovou uma relação significativa entre o nível HbA1c e a pontuação obtida no questionário, o que revela ser necessária uma pesquisa mais aprofundada desta relação.<sup>20</sup>

Ao contrário dos resultados obtidos no estudo original,<sup>10</sup> neste estudo as questões do primeiro domínio tiveram uma pontuação superior às questões do segundo domínio ( $82,8\% \pm 9,6\%$  vs  $78,4\% \pm 21,2\%$ ). No entanto, nenhum EE obteve pontuação máxima em todas as perguntas do primeiro domínio, enquanto que 10% da amostra respondeu corretamente a todas as questões do segundo

domínio. Apesar de necessária uma avaliação mais cuidada, este facto sugere que nas questões relacionadas com a insulina houve uma maior variabilidade nas respostas do que nas questões da contagem de HC, onde estas foram semelhantes, mas nenhum EE obteve pontuação máxima. Ou seja, os EE estão mais à vontade na contagem de HC do que nos cálculos de dosagem da insulina.

O conjunto de questões que obteve uma pontuação média mais baixa, com  $61,9\% \pm 21,2\%$ , e às quais apenas 2% dos EE respondeu corretamente na totalidade, foram as de contagem de HC em refeições completas, o que consequentemente justifica a baixa pontuação obtida no último conjunto de perguntas relativas ao cálculo da dose de insulina para uma refeição completa ( $62,4\% \pm 31,9\%$ ). Este facto evidencia a necessidade de reforçar o ensino no cálculo dos HC em refeições de maior complexidade.

Para trabalhos futuros, e validação desta nova ferramenta a nível nacional, será benéfica a aplicação do PCQ noutros centros hospitalares do país, o aumento do número de participantes e o alargamento do tempo de recolha de dados, de modo a garantir que todos os resultados obtidos permitam comprovar a fiabilidade e robustez do questionário. Considera-se também que para garantir uma maior taxa de resposta, seria interessante criar uma versão mais curta do PCQ, focada essencialmente na terapêutica nutricional, deixando de parte as questões relativas à dosagem de insulina.

Também se considera importante testar a nova versão do PCQ em adultos e adolescentes com diabetes tipo 1, de modo a ser possível comparar o nível de conhecimento entre adultos e os adolescentes.

Considera-se que este estudo é uma contribuição para a validação da versão portuguesa do questionário PCQ a nível nacional. No entanto, a dimensão da amostra não lhe permitiu ser representativa da população portuguesa, embora esta represente as crianças e jovens diabéticos tipo 1 da Região Autónoma dos Açores, acompanhados no serviço hospitalar onde decorreu o estudo. É necessário ter em conta que estes resultados podem também ter sido afetados por viés de seleção da amostra, que poderia ser minimizado caso o questionário tivesse sido aplicado em diferentes centros hospitalares do país.

## Conclusão

O PCQ mostrou um forte potencial para avaliar os conhecimentos que permitem a adesão à terapêutica nutricional da DM1. Pode ser utilizado para avaliar de forma objetiva o conhecimento dos pacientes sobre contagem de HC e doseamento de insulina, ajustar o tratamento e esclarecer dúvidas ou identificar áreas específicas que têm de ser mais trabalhadas ou reensinadas pelos profissionais de saúde. Este questionário pode ser usado ainda para testar os conhecimentos antes e após uma sessão de educação sobre a contagem de HC.

Assim, a versão portuguesa do PCQ é uma ferramenta que se revelou validada na população em que foi aplicada, mostrando-se útil na otimização e monitorização de competências fundamentais para o tratamento da DM1.<sup>10</sup>

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

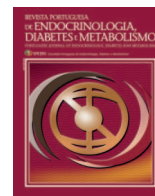
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

## References / Referências

- World Health Organization. Global Report on Diabetes; 2016. [Acedido a 08/10/18] Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=99AA5FD2E9DF07F738C81D63694DE621?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=99AA5FD2E9DF07F738C81D63694DE621?sequence=1)
- Correia LG, Boavida JM, Almeida JPF, Cardoso SM, Duarte JS, Duarte R, et al. Diabetes Factos e Números, o ano de 2015. Lisboa: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; 2016. [Acedido a 08/10/18] Disponível em: <http://www.spd.pt/index.php/observatorio-mainmenu-330>
- Direção Geral de Saúde. Norma N.º 6/2016, de 23/11/2016. Crianças e Jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1 na Escola. [Acedido a 08/10/18] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-circulares-informativas.aspx?cachecontrol=1532008904297>
- International Diabetes Federation, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. International Diabetes Federation; 2011. [Acedido a 08/10/18] Disponível em: [https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/idf-ispad\\_guidelines\\_2011\\_0.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/idf-ispad_guidelines_2011_0.pdf)
- Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 77-85.
- Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a diabetes. Lisboa: DGS; 2017.
- Chamberlain J, Rhinehart A, Shaefer C, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164:542-52.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37:S120-S142.
- American Diabetes Association. Children and adolescents. Sec. 11. In *Standards of Medical Care in Diabetes—2016*. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S86-S93.
- Koontz MB, Cuttler L, Palmert MR, O'Riordan M, Borawski EA, McConnell J, et al. Development and Validation of a Questionnaire to Assess Carbohydrate and Insulin-dosing Knowledge in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33:457-62.
- Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Educ*. 2017; 43:40-3
- Fonseca F, Pichel F, Albuquerque I, Afonso MJ, Baptista N, Túbal V. Manual de Contagem de Hidratos de Carbono na Diabetes Mellitus – para profissionais de saúde. Porto: Associação Portuguesa dos Nutricionistas;

2015. [Acedido a 08/10/18] Disponível em: [http://www.apn.org.pt/documentos/manuais/Manual\\_Contagem\\_HC.pdf](http://www.apn.org.pt/documentos/manuais/Manual_Contagem_HC.pdf)
13. Son O, Efe B, Son NE, Akalin A, Kebapçi N. Investigation on Carbohydrate Counting Method in Type 1 Diabetic Patients. *BioMed Res Int.* 2014; 176-564.
  14. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99:19-23. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.024.
  15. Gökşen D, Atik Altınok Y, Özen S, Demir G, Darcan Ş. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014; 6:74-8. doi: 10.4274/Jcrpe.1191. ]
  16. Glaser NS, Iden SB, Green-Burgeson D, Bennett C, Hood-Johnson K, Styne DM, et al. Benefits of an insulin dosage calculation device for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17:1641-51.
  17. Gray A, Threlkeld RJ. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, editors. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2019.
  18. Muenchen R. R for SAS and SPSS Users. *Statistics and Computing.* Berlin: Springer Science Business Media; 2009.
  19. Regulamento (UE) N° 1169/2011 [Homepage da Internet]. Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011 [Acedido a 08/10/18]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:PT:PDF>
  20. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel LMB. Impact of Carbohydrate Counting on Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1014-6.



Artigo Original

## Perceção do Estado de Saúde, Imagem Corporal e Dificuldades na Implementação de um Plano Alimentar em Pessoas com Diabetes Tipo 2



Marta Neves<sup>a</sup>, Lúcia Narciso<sup>b</sup>, Catarina D. Simões<sup>a,d</sup>, Ana Valente<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Atlântica - Escola Universitária de Ciências Empresariais, Saúde, Tecnologias e Engenharia, Barcarena, Portugal.

<sup>b</sup>Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

<sup>c</sup>Laboratório de Genética, Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>d</sup>Research Centre of Biodiversity and Genetic Resources, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-09-16

Accepted/Aceite: 2020-04-06

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Comportamento Alimentar;  
Diabetes Mellitus Tipo 2/metabolismo;  
Diabetes Mellitus Tipo 2/dieta nutricional;  
Estado Nutricional;  
Imagem Corporal;  
Índice de Massa Corporal.

#### Keywords:

Body Image;  
Body Mass Index;  
Diabetes Mellitus, Type 2/diet therapy;  
Diabetes Mellitus, Type 2/metabolism;  
Feeding Behavior;  
Nutritional Status.

### R E S U M O

**Introdução:** A diabetes mellitus tipo 2 representa um grave problema de saúde pública. Para melhorar o controlo metabólico da diabetes é importante perceber quais as dificuldades sentidas no processo de autogestão da doença, nomeadamente no que respeita ao cumprimento da terapêutica nutricional.

Os objetivos foram: 1) Avaliar a perceção das pessoas com diabetes tipo 2 em relação ao estado geral de saúde, controlo metabólico, imagem corporal e cumprimento do plano alimentar; 2) Identificar as principais dificuldades na adesão e cumprimento do plano alimentar.

**Material e Métodos:** Estudo observacional analítico transversal em 82 pessoas com diabetes tipo 2. Os parâmetros antropométricos foram obtidos por medição direta e os dados bioquímicos e clínicos por consulta do processo clínico do utente. Foram desenvolvidos e aplicados questionários para a obtenção de dados sociodemográficos e de perceção pessoal sobre diversos aspetos: estado geral de saúde, imagem corporal, controlo metabólico, dificuldade e cumprimento do plano alimentar. A identificação das principais dificuldades sentidas na adesão e cumprimento do plano alimentar foi efetuada por uma listagem de 35 barreiras classificadas em 6 grupos.

**Resultados:** Elevada prevalência de dislipidemia (F:81%; M:76%), risco cardiovascular associado à circunferência da cintura (F:88%; M:61%) e controlo metabólico inadequado (>68%). Cerca de 60% dos participantes apresentava obesidade e 29% pré-obesidade, no entanto, 85% classificaram como pelo menos “aceitável” o seu estado geral de saúde, 77% o controlo metabólico e 78% o cumprimento do plano alimentar. A grande maioria (80,5%) considerou a sua imagem corporal pelo menos “aceitável”. As principais dificuldades identificadas pertencem ao grupo das “propriedades sensoriais” e dos “fatores psicológicos”.

**Conclusão:** A perceção pessoal sobre os diversos aspetos estudados não é concordante com a avaliação dos parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos, sugerindo um desajuste da perceção comparativamente à realidade. A educação alimentar e o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar são estratégias a adotar para melhorar a adesão e cumprimento da terapêutica nutricional.

## Perception of Health Status, Body Image and Implementation Difficulties of Food Plan in Type 2 Diabetics

### A B S T R A C T

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus represents a serious public health problem. In order to improve the metabolic control of diabetes, it is important to understand the difficulties experienced in the process of self-management of the disease, especially with respect to compliance with nutritional therapy. Our objectives were: 1) To evaluate the perception of diabetics in relation to general health, metabolic control, body image and food plan compliance; 2) Identify the main difficulties in adhering to

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ana.valente@uatlantica.pt](mailto:ana.valente@uatlantica.pt) (Ana Margarida Saraiva Valente)

Fábrica da Pólvora de Barcarena, 2730-036 Barcarena, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190044>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and complying with the food plan.

**Material and Methods:** An observational cross-sectional study was performed on 82 type 2 diabetics. Anthropometric parameters were obtained by measurement and biochemical and clinical data by patient process consultation. Questionnaires were developed and applied to obtain sociodemographic and personal perception data on various aspects: general health status, body image, metabolic control, difficulty and compliance with the food plan. The identification of the main difficulties in adhering to and complying with the food plan was identified by a list of 35 barriers classified into 6 groups.

**Results:** High prevalence of dyslipidemia (F: 81%, M: 76%), cardiovascular risk (F: 88%, M: 61%) and inadequate metabolic control (> 68%). About 60% of the participants were obese and 29% had pre-obesity; however, 85% rated their overall health as at least “acceptable”, 77% metabolic control of the disease and 78% compliance with the food plan. The vast majority (80.5%) considered their body image at least “acceptable”. The main difficulties identified belong to the group of “sensory properties” and “psychological factors”.

**Conclusion:** The personal perception about the different aspects studied is not in agreement with the evaluation of the anthropometric, biochemical and clinical parameters, suggesting a mismatch of the perception comparatively to the reality. Food education and follow-up by a multidisciplinary team are strategies to be adopted to improve adherence and compliance with nutritional therapy.

## Introdução

A diabetes representa um grave problema de saúde pública a nível mundial.<sup>1</sup> As projeções do Institute for Alternative Futures para 2030 prevê um aumento de cerca de 54% no número de pessoas diagnosticadas com diabetes tipos 1 e 2.<sup>2</sup> Em Portugal, de acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência estimada da diabetes na população adulta em 2015 foi de 13,3%. Foi também referida uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes em função do sexo e da idade, sendo mais prevalente nos homens e idosos. Este relatório reporta também uma associação direta do índice de massa corporal (IMC) com a diabetes, sendo cerca de 90% da população com diabetes pré-obesa ou obesa.<sup>3</sup> Com a evolução da diabetes podem surgir diversas complicações angiopáticas, macro- (ex. enfarte agudo do miocárdio e pé diabético) e microangiopáticas (ex. retinopatia e nefropatia). Segundo a American Diabetes Association (ADA),<sup>4</sup> a percentagem de hemoglobina glicosilada (HbA1c) deve ser inferior a 6,5%, para que haja um controlo metabólico adequado da doença.<sup>4</sup> A intervenção no estilo de vida, incluindo aumento da atividade física e terapêutica nutricional, é uma boa estratégia para a redução do risco cardiovascular. As recomendações nutricionais para reduzir este risco de complicações cardiovasculares devem focar-se na redução da ingestão de gorduras saturadas, colesterol alimentar e gorduras hidrogenadas e no aumento da ingestão de esteróis vegetais, fibra alimentar e ácidos gordos ómega-3.<sup>4</sup>

O acompanhamento da pessoa com diabetes por profissionais de saúde qualificados, integrados numa equipa multidisciplinar, favorece o sucesso do tratamento. O envolvimento do indivíduo com diabetes no processo de decisão, com determinação e responsabilidade próprias, tem um impacto muito positivo na sua adesão aos tratamentos e, consequentemente, no seu estado de saúde.<sup>5-7</sup>

A autogestão da diabetes é um pilar do tratamento envolvendo uma série de comportamentos complexos que vão da adesão ao tratamento farmacológico (terapia com antidiabéticos orais, injetáveis e/ou insulina), monitorização de sintomas, manutenção de um estilo de vida saudável e gestão do impacto da doença na rotina diária.<sup>8,9</sup> Em 2016, os resultados do programa *National Diabetes Audit and Diabetes Prevention Programme* implementado no Reino Unido demonstraram que era urgente identificar e compreender as dificuldades sentidas pelas pessoas com diabetes, já que facilitaria o cumprimento da terapêutica nutricional.<sup>10</sup>

Com vista a melhorar o controlo metabólico dos indivíduos com diabetes é importante perceber quais as dificuldades sentidas no processo de autogestão da doença, nomeadamente no que res-

peita ao cumprimento da terapêutica nutricional prescrita. A informação sobre esta temática é escassa.<sup>11,12</sup> Deste modo, o presente trabalho tem como objetivos: 1) Conhecer e avaliar a perceção das pessoas com diabetes tipo 2 em relação ao estado geral de saúde, controlo metabólico da diabetes, imagem corporal e cumprimento do plano alimentar; 2) Identificar as principais dificuldades na adesão e cumprimento do plano alimentar na diabetes tipo 2.

## Material e Métodos

### Desenho do estudo

Estudo observacional analítico transversal realizado em 82 indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 recrutados na Associação Protetora de Diabéticos de Portugal (APDP). Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: 1) indivíduos de ambos os sexos com idade superior a 30 anos; 2) ter diagnóstico de diabetes tipo 2; 3) ter prescrição de plano alimentar estruturado no máximo há 12 meses. Os critérios de exclusão foram: 1) indivíduos com a necessidade de um plano alimentar também adaptado a outra patologia (ex. doença renal, doença celíaca); 2) mulheres grávidas ou lactantes e 3) indivíduos com fatores cognitivos impeditivos para aplicação de questionários.

### Considerações éticas

O presente estudo foi previamente aprovado pela comissão de ética da APDP. Todo o trabalho de investigação foi desenvolvido de acordo com as considerações constantes na Declaração de Helsínquia.<sup>13</sup> Os participantes foram recrutados na sala de espera da APDP e encaminhados para um gabinete onde receberam informação detalhada sobre o projeto e, voluntariamente, assinaram um consentimento livre, informado e esclarecido.

### Colheita de dados antropométricos, bioquímicos e clínicos

As medições antropométricas realizadas foram efetuadas com equipamentos calibrados por uma equipa de triagem treinada e de acordo com procedimentos padrão adotados na APDP. Os dados referentes ao peso, estatura, circunferência da cintura e IMC (kg/m<sup>2</sup>) foram registados na ficha clínica do utente. Foram também obtidos por consulta do processo do utente no sistema APDP Soft os seguintes dados bioquímicos e clínicos: colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL); colesterol de lipoproteína de elevada densidade (C-HDL), HbA1C, número de consultas de nutrição realizadas ao utente e a terapêutica medicamentosa (insulínica e/ou com análogos do péptido semelhante à glucagonina 1).

### Dados sociodemográficos e de percepção pessoal

Foi desenvolvido e aplicado por autopreenchimento um questionário à amostra para a obtenção das seguintes informações: sociodemográficas (sexo, idade, nível de escolaridade e meio habitacional) e peso corporal desejado. A percepção pessoal sobre o estado geral da saúde, a imagem corporal, controle metabólico da diabetes e o cumprimento do plano alimentar foram avaliados através da aplicação de uma escala tipo Likert,<sup>14</sup> em que o nível 1 corresponde a “muito mau”, o nível 2 a “mau”, o nível 3 a “aceitável”, o nível 4 a “bom” e o nível 5 a “muito bom”. Tendo como base o estudo piloto de Poínhos *et al*,<sup>15</sup> foi elaborada uma lista de 35 barreiras à adesão e cumprimento do plano alimentar recomendado na consulta de nutrição da APDP. A barreira 35 correspondia a uma opção de resposta aberta identificada como “outras”. No preenchimento da referida lista, o participante poderia escolher todas as afirmações que considerasse que se adequavam ao seu caso. De acordo com Correia *et al*,<sup>16</sup> as barreiras foram agrupadas e classificadas da seguinte forma: Grupo do Estilo de Vida (GEV) - nº 1 e nº 2, Grupo das Propriedades Sensoriais (GPS) - do nº 3 ao nº 12, Grupo da Falta de Informação (GFI) - do nº 13 ao nº 17, Grupo do Relacionamento Social (GRS) - do nº 18 ao nº 22, Grupo dos Fatores Psicológicos (GFP) - do nº 23 ao nº 30 e o Grupo da Decisão e Motivação (GDM) - do nº 31 ao nº 34.

### Análise estatística

Foi construída uma tabela de operacionalização das variáveis em estudo na qual se efetuou a codificação, descrição, valoração e categorização estatística das variáveis em quantitativas ou qualitativas. A referida tabela foi utilizada como ferramenta para a construção de uma base de dados que permitiu a compilação de todos os resultados das variáveis em estudo. A análise estatística foi realizada utilizando o software informático para Windows, SPSS®, versão 22.0 (SPSS INC, Chicago). Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (DP) ou como número e percentagem. Foi testada a normalidade de todas as variáveis pela aplicação do teste Kolmogorov Smirnov. A comparação dos valores médios de variáveis numéricas com distribuição normal ou não normal foi efectuada pelo teste de *t-student* e Mann-Whitney, respetivamente. As variáveis qualitativas foram comparadas pela aplicação do teste do Qui-Quadrado. Para todos os testes foi considerada significância estatística quando  $p < 0,05$ .

### Resultados

As características iniciais da população em estudo estão descritas na [Tabela 1](#). A idade média dos participantes foi de  $61,9 \pm 9,7$  anos. O IMC médio foi de  $30,7 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> e a da circunferên-

*Tabela 1.* Características iniciais da amostra.

Características	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)	p
<b>Idade (anos)</b>	61,9 ± 9,7	60,2 ± 9,1	63,7 ± 10,1	0,10
<b>Grau de escolaridade</b>				
Nenhum	3 (3,70)	2 (4,90)	1 (2,40)	0,56
Ensino primário	27 (32,9)	15 (36,6)	12 (29,3)	0,48
Ensino secundário	38 (46,3)	17 (41,5)	21 (51,2)	0,38
Ensino superior	14 (17,1)	7 (17,1)	7 (17,1)	1,00
<b>Meio habitacional</b>				
Rural	10 (12,2)	4 (9,80)	6 (14,6)	0,50
Urbano	72 (87,8)	37 (90,2)	35 (85,4)	0,50
<b>Nº de consultas de nutrição</b>	2,6 ± 2,40	2,8 ± 2,80	2,4 ± 1,80	0,63
<b>Insulinoterapia</b>	52 (63,4)	31 (75,6)	21 (51,2)	<b>0,02</b>
<b>Terapêutica com análogos da GLP-1</b>	14 (17,1)	9 (22,0)	5 (12,2)	0,24
<b>HbA1c (%)</b>	7,8 ± 1,40	8,1 ± 1,40	7,6 ± 1,40	0,15
<b>Peso (kg)</b>	82,4 ± 14,9	78,4 ± 14,5	86,3 ± 14,0	<b>0,02</b>
<b>Estatura (m)</b>	1,64 ± 0,10	1,58 ± 0,10	1,7 ± 0,10	0,75
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,7 ± 4,80	31,5 ± 5,10	29,8 ± 4,40	0,12
<b>CC (cm)</b>	101,7 ± 11,9	99,9 ± 12,5	103,6 ± 11,2	0,16
<b>CT (mg/dL)</b>	178,1 ± 40,5	184,0 ± 44,2	172,2 ± 36,0	0,29
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	120,4 ± 32,3	123,2 ± 35,6	117,5 ± 28,7	0,70
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	181,6 ± 115	172,7 ± 87,5	190,5 ± 138	0,95

Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão ou como número de indivíduos (percentagem). GLP-1, péptido semelhante à glucagonina 1; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; CT, colesterol total; C-LDL, colesterol lipoproteína de baixa densidade; HbA1c, hemoglobina glicosilada. Estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

cia da cintura de  $101,7 \pm 11,9$  cm. Na [Tabela 2](#) está descrita a prevalência de fatores clássicos de risco cardiovascular na amostra. Verificou-se uma elevada prevalência de dislipidemia<sup>17</sup> (F: 81%; M: 76%) e risco cardiovascular associado à circunferência da cintura muito aumentado em ambos os sexos (F: 88%; M: 61%).

Mais de 80% das pessoas com diabetes avaliadas apresentaram um controlo metabólico da diabetes inadequado, o que favorece o aparecimento de complicações angiopáticas.

A [Tabela 3](#) descreve a avaliação do estado nutricional dos participantes. Cerca de 74% apresentaram obesidade abdominal.<sup>17</sup> Avaliando



Tabela 2. Prevalência de fatores clássicos de risco cardiovascular na amostra.

Fatores de risco cardiovascular	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)	p
<b>Risco cardiovascular*</b>				<b>0,021</b>
Sem risco ( $CC \leq 80$ M; $CC \leq 94$ H)	12 (14,6)	3 <sup>a</sup> (7,30)	9 <sup>a</sup> (22,0)	
Risco aumentado ( $CC > 80$ e $\leq 88$ M; $CC > 94$ e $\leq 102$ H)	9 (11,0)	2 <sup>a</sup> (4,90)	7 <sup>a</sup> (17,1)	
Risco muito aumentado ( $CC > 88$ M; $CC > 102$ H)	61 (74,4)	36 <sup>a</sup> (87,8)	25 <sup>b</sup> (61,0)	
Nível elevado de CT ( $\geq 200$ mg/dL)*	19 (23,2)	12 (29,3)	7 (17,1)	0,191
Nível elevado de C-LDL ( $> 100$ mg/dL)*	57 (69,5)	29 (70,7)	28 (68,3)	0,810
Hipertrigliceridemia ( $> 150$ mg/dL)*	45 (54,9)	23 (56,1)	22 (53,7)	0,824
Dislipidemia** (se hipertrigliceridemia e/ou CT elevado e/ou C-LDL elevado)	70 (85,4)	33 (80,5)	37 (90,2)	0,211
Controlo metabólico inadequado (HbA1c $\geq 7,0\%$ )**	56(68,3)	31 (75,6)	25 (61,0)	0,154

Os resultados estão expressos como número de indivíduos e como (percentagem). CC, circunferência da cintura; CT, colesterol total; C-LDL, colesterol lipoproteína de baixa densidade; H, homens; M, mulheres. Estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

\*Valores de referência da ESC & EAS (European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Society, 2015); \*\*Valores de referência da ADA (American Diabetes Association, 2017).

Tabela 3. Avaliação do estado nutricional dos participantes atual e desejado.

Critérios	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)	p
<b>Obesidade</b> ( $CC > 88$ M; $CC > 102$ H)*	61(74,4)	36 <sup>a</sup> (87,5)	25 <sup>b</sup> (61,0)	<b>0,007</b>
<b>IMC atual*</b>				0,255
Normoponderal	9 (11,0)	4 <sup>a</sup> (9,8)	5 <sup>a</sup> (12,2)	
Pré-obesidade	24 (29,3)	9 <sup>a</sup> (22,0)	15 <sup>a</sup> (36,6)	
Obesidade	49 (59,8)	28 <sup>a</sup> (68,3)	21 <sup>a</sup> (51,2)	
Grau I	33 (40,2)	17 <sup>a</sup> (41,5)	16 <sup>a</sup> (39,0)	
Grau II	13 (15,9)	8 <sup>a</sup> (19,5)	5 <sup>a</sup> (12,2)	
Grau III	3 (3,7)	3 <sup>a</sup> (7,3)	0 <sup>a</sup> (0)	
<b>IMC desejado*</b>				0,637
Normoponderal	22 (26,8)	12 <sup>a</sup> (29,3)	10 <sup>a</sup> (24,4)	
Pré-obesidade	50 (61,0)	23 <sup>a</sup> (56,1)	27 <sup>a</sup> (65,9)	
Obesidade grau I	10 (12,2)	6 <sup>a</sup> (14,6)	4 <sup>a</sup> (9,8)	

Os resultados estão expressos como número de indivíduos e como (percentagem). IMC, índice de massa corporal; H, homens; M, mulheres.

\*Valores de referência da ESC & EAS (European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Society, 2015)

o seu IMC atual,<sup>18</sup> verificou-se que 11% eram normoponderais, 29% tinham pré-obesidade e 60% obesidade, sendo a maioria de grau I (40%). Foi também calculado o IMC utilizando o peso desejado referido pelo participante, tendo-se verificado que, mesmo assim, 71% mulheres e 76% homens teriam um IMC acima da classificação “normoponderal”.

Na Tabela 4 está descrita a avaliação que os participantes efetuaram sobre o seu estado geral de saúde, controlo metabólico da diabetes e do cumprimento do plano alimentar. Verificou-se que a maioria (56%) dos participantes considera ter um estado geral de saúde “aceitável”, cerca de 46% um controlo metabólico da diabetes “aceitável” e 42% cumprir de forma “aceitável” o plano alimentar prescrito. Nas avaliações efetuadas, as mulheres registaram mais frequentemente a opção “Mau”. Relativamente à dificuldade sentida no cumprimento do plano alimentar, 49% dos homens referiu não ter qualquer dificuldade no cumprimento do plano alimentar prescrito para o tratamento da diabetes. Contrariamente, a resposta mais frequente (37%) nas mulheres foi “alguma dificuldade”, embora 32% também referissem não sentir qualquer dificuldade no cum-

primento do mesmo. Em relação à perceção da imagem corporal, cerca de 54% das mulheres e 51% dos homens referiu ter uma imagem “aceitável”. Uma percentagem relevante de mulheres (22%) e de homens (34%) considerou ter uma “boa” ou “muito boa” imagem corporal.

Na Tabela 5 está descrita a frequência da identificação de dificuldades encontradas pelos participantes com diabetes na adesão e cumprimento do plano alimentar. Considerando os grupos definidos na metodologia, o frequentemente referido foi o das propriedades sensoriais com respostas assinaladas 205 vezes, seguindo-se o dos fatores psicológicos com 110 respostas, o do relacionamento social (70 respostas), o da decisão e motivação (55 respostas) e o da falta de informação (54 respostas). O GEV foi o menos referido com 37 respostas. As barreiras mais escolhidas pertencem ao GPS (afirmações n°(s) 4, 5 e 10) e ao GFP (afirmação n° 24). As três barreiras mais identificadas pelos homens pertencem ao GPS. Nas mulheres as três dificuldades mais descritas foram duas do GPS e uma do GFS.

**Tabela 4.** Avaliação da percepção do estado geral de saúde, do controlo da diabetes, da imagem corporal, do cumprimento e das dificuldades sentidas para cumprir o plano alimentar prescrito para a diabetes tipo 2.

Percepção dos participantes	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)	P
<b>Estado geral de saúde</b>				0,079
Muito mau	3 (3,7)	2 <sup>a</sup> (4,9)	1 <sup>a</sup> (2,4)	
Mau	9 (11,0)	8 <sup>a</sup> (19,5)	1 <sup>b</sup> (2,4)	
Aceitável	46 (56,1)	20 <sup>a</sup> (48,8)	26 <sup>a</sup> (63,4)	
Bom	20 (24,4)	8 <sup>a</sup> (19,5)	12 <sup>a</sup> (29,3)	
Muito bom	4 (4,9)	3 <sup>a</sup> (7,3)	1 <sup>a</sup> (2,4)	
<b>Controlo da diabetes</b>				0,415
Muito mau	1 (1,2)	0 <sup>a</sup> (0)	1 <sup>a</sup> (2,4)	
Mau	18 (22,0)	12 <sup>a</sup> (29,3)	6 <sup>a</sup> (14,6)	
Aceitável	38 (46,3)	17 <sup>a</sup> (41,5)	21 <sup>a</sup> (51,2)	
Bom	22 (26,8)	10 <sup>a</sup> (24,4)	12 <sup>a</sup> (29,3)	
Muito bom	3 (3,7)	2 <sup>a</sup> (4,9)	1 <sup>a</sup> (2,4)	
<b>Cumprimento do plano alimentar</b>				<b>0,010</b>
Muito mau	2 (2,4)	0 <sup>a</sup> (0)	2 <sup>a</sup> (4,9)	
Mau	16 (19,5)	13 <sup>a</sup> (31,7)	3 <sup>b</sup> (7,3)	
Aceitável	34 (41,5)	11 <sup>a</sup> (26,8)	23 <sup>b</sup> (56,1)	
Bom	24 (29,3)	13 <sup>a</sup> (31,7)	11 <sup>a</sup> (26,8)	
Muito bom	6 <sup>a</sup> (7,3)	4 <sup>a</sup> (9,8)	2 <sup>a</sup> (4,9)	
<b>Dificuldades sentidas no cumprimento do plano alimentar</b>				0,279
Nenhuma	33 (40,2)	20 <sup>a</sup> (48,8)	13 <sup>a</sup> (31,7)	
Pouca	8 (9,76)	4 <sup>a</sup> (9,76)	4 <sup>a</sup> (9,76)	
Alguma	21 (25,6)	6 <sup>a</sup> (14,6)	15 <sup>b</sup> (36,6)	
Bastante	14 (17,1)	8 <sup>a</sup> (19,5)	6 <sup>a</sup> (14,6)	
Muita	3 (3,70)	2 <sup>a</sup> (4,88)	1 <sup>a</sup> (2,43)	
Muitíssima	3 (3,70)	1 <sup>a</sup> (2,43)	2 <sup>a</sup> (4,88)	
<b>Imagem corporal atual</b>				0,358
Má	16 (19,5)	10 <sup>a</sup> (24,4)	6 <sup>a</sup> (14,6)	
Aceitável	43 (52,4)	22 <sup>a</sup> (53,7)	21 <sup>a</sup> (51,2)	
Boa	18 (22,0)	6 <sup>a</sup> (14,6)	12 <sup>a</sup> (29,3)	
Muito boa	5 (6,1)	3 <sup>a</sup> (7,3)	2 <sup>a</sup> (4,9)	

Os resultados estão expressos como número de indivíduos (percentagem). Estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 5** Frequência da identificação das barreiras/dificuldades (agrupadas por categorias) ao cumprimento do plano alimentar prescrito para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

Barreiras	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)
<b>Estilo de Vida</b>			
1. Não consigo fazer dieta porque os horários de trabalho não permitem.	15 (18,3)	9 (22,0)	6 (14,6)
2. Sinto dificuldade em cumprir porque tenho um estilo de vida muito atarefado.	22 (26,8)	13 (31,7)	9 (22,0)
<b>Total</b>	37	22	15
<b>Propriedades sensoriais</b>			
3. A dieta é comida que não apetece comer.	12 (14,6)	6 (14,6)	6 (14,6)
4. Fazer dieta é uma grande mudança na minha alimentação habitual.	27 (32,9)	14 (34,1)	13 (31,7)*
5. A dieta obriga-me a deixar de comer o que gosto.	40 (48,8)*	20 (48,8)*	20 (48,8)*
6. A dieta é comida diferente da que estou habituada/o.	17 (20,7)	9 (22,0)	8 (19,5)
7. A dieta não é comida suficiente, fico com fome.	14 (17,1)	8 (19,5)	6 (14,6)
8. A comida de dieta não é saborosa.	12 (14,6)	5 (12,2)	7 (17,1)
9. Gosto de comer doces.	23 (28,0)	16 (39,0)	7 (17,1)
10. Gosto de comer.	38 (46,3)*	17 (41,5)*	21 (51,2)*
11. A dieta não me dá prazer.	11 (13,4)	4 (9,8)	7 (17,1)
12. Sinto-me desconsolado a fazer dieta.	11 (13,4)	7 (17,1)	4 (9,8)
<b>Total</b>	205	106	99

Os resultados estão expressos como número de indivíduos (percentagem). As barreiras mais assinaladas estão destacadas com um asterisco (\*) na respetiva coluna (total, feminino e masculino).

**Tabela 5** Frequência da identificação das barreiras/dificuldades (agrupadas por categorias) ao cumprimento do plano alimentar prescrito para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (continuação)

Barreiras	Total (n = 82)	Feminino (n = 41)	Masculino (n = 41)
<b>Falta de informação</b>			
13. Não sou capaz de cozinhar dieta.	6 (7,3)	2 (4,9)	4 (9,8)
14. Tenho dificuldade em encontrar os alimentos da dieta.	7 (8,5)	3 (7,3)	4 (9,8)
15. A comida de dieta é mais cara.	17 (20,7)	14 (34,1)	3 (7,3)
16. Para preparar a dieta perco muito tempo, pois exige uma preparação demorada.	10 (12,2)	5 (12,2)	5 (12,2)
17. O aumento de peso é de família.	14 (17,1)	7 (17,1)	7 (17,1)
<b>Total</b>	54	31	23
<b>Relacionamento social</b>			
18. Sinto que quando estou a cumprir dieta sou diferente de quem está à minha volta.	11 (13,4)	8 (19,5)	3 (7,3)
19. Onde como não se fazem dietas.	10 (12,2)	4 (9,8)	6 (14,6)
20. A minha família e amigos gostam de outro tipo de comida.	18 (22,0)	9 (22,0)	9 (22,0)
21. As dietas interferem com a vida familiar.	9 (11,0)	7 (17,1)	2 (4,9)
22. A dieta obriga a cozinhar à parte.	22 (26,8)	14 (34,1)	8 (19,5)
<b>Total</b>	70	42	28
<b>Fatores psicológicos</b>			
23. Sinto-me fraca/o quando faço dieta, com falta de forças.	11 (13,4)	5 (12,2)	6 (14,6)
24. Ansiedade e nervoso fazem com que eu coma mais.	29 (35,4)*	17 (41,5)*	12 (29,3)
25. Quando tenho comida à frente não resisto.	11 (13,4)	5 (12,2)	6 (14,6)
26. Saber que vou ter que fazer dieta sempre.	16 (19,5)	11 (26,8)	5 (12,2)
27. Comer diminui-me o nervoso.	11 (13,4)	5 (12,2)	6 (14,6)
28. Não consigo parar de comer depois de começar.	8 (9,8)	3 (7,3)	5 (12,2)
29. Sinto-me insatisfeita/o a fazer dieta.	15 (18,3)	7 (17,1)	8 (19,5)
30. Sinto-me desanimada/o quando faço dieta.	9 (11,0)	4 (9,8)	5 (12,2)
<b>Total</b>	110	57	53
<b>Decisão e motivação</b>			
31. Não tenho força de vontade para fazer dieta.	19 (23,2)	12 (29,3)	7 (17,1)
32. Eu não quero mudar os meus hábitos alimentares.	4 (4,9)	1 (2,4)	3 (7,3)
33. Penso sempre que amanhã vou iniciar a dieta.	14 (17,1)	9 (22,0)	5 (12,2)
34. Não consigo levar uma dieta a sério.	18 (22,0)	11 (26,8)	7 (17,1)
<b>Total</b>	55	33	22
<b>35. Outra</b>	5 (6,1)	3 (7,3)	2 (4,9)

Os resultados estão expressos como número de indivíduos (percentagem). As barreiras mais assinaladas estão destacadas com um asterisco (\*) na respetiva coluna (total, feminino e masculino).

## Discussão

O controlo da diabetes e a sua autogestão são processos complexos devido a um conjunto de dificuldades/barreiras que os indivíduos com diabetes experienciam e que dificultam o alcance do ótimo controlo metabólico. Segundo Berenguer *et al*<sup>19</sup> e Gildea *et al*<sup>20</sup> a autogestão da diabetes é difícil de executar, sendo comum a fraca adesão a estratégias de mudança, com repercussões na saúde pública. O conhecimento das razões que levam os indivíduos com diabetes a não seguir as alterações de estilo de vida recomendadas permite aos profissionais de saúde agir no contexto de uma equipa multidisciplinar e selecionar estratégias de atuação individualizadas para promover a educação na autogestão da diabetes.<sup>19,20</sup>

A obesidade predispõe os indivíduos a perfis cardiovasculares e metabólicos anormais com presença de adipocinas inflamatórias, resistência à insulina, triglicéridos elevados, baixos níveis de C-HDL e tendência a hipertensão. Assim a manutenção de um peso

saudável é fundamental na prevenção destas complicações.<sup>21,22</sup>

Os indivíduos com diabetes avaliados eram na sua maioria obesos segundo a avaliação do IMC ou da circunferência da cintura, algo também verificado por Shu *et al*,<sup>21</sup> que estudaram indivíduos com diabetes tipo 2 para identificar as dificuldades sentidas na autogestão da diabetes e o conhecimento dos participantes sobre a qualidade da dieta e o seu contributo para os níveis de HbA1c. A perceção da imagem corporal registada pelos participantes é claramente desajustada, dado que, apenas 24,3% mulheres e 14,6% homens consideraram ter uma má imagem corporal mantendo o peso atual e 61 dos participantes consideraram ter uma imagem corporal “aceitável” ou “boa”.

No presente trabalho a maioria dos homens reportou não sentir dificuldade no cumprimento da terapêutica nutricional prescrita e a maioria das mulheres reportou sentir alguma dificuldade. Embora uma percentagem muito significativa (41%) de participantes tenha referido não ter qualquer dificuldade no cumprimento do plano alimentar, mais de 68% dos participantes

evidenciou ter um controle metabólico da doença inadequado<sup>4</sup> (HbA1c  $\geq 7,0\%$ ). Assim, podendo existir um desajustamento na percepção do cumprimento do plano alimentar, os participantes foram convidados a identificar todas as dificuldades que pudessem justificar alguns dias de incumprimento. Num estudo realizado em 2015 por Ranasinghe *et al*<sup>23</sup> com amostra semelhante, foram verificadas dificuldades em cumprir a terapêutica nutricional prescrita, apesar de os indivíduos reconhecerem possuir conhecimentos sobre a importância de uma alimentação ajustada à gestão da doença. No trabalho realizado por Figueiredo,<sup>12</sup> mais de metade (53,8%) dos 52 doentes com diabetes tipo 2 indicou não ter dificuldade em cumprir o plano alimentar estruturado, sendo que no mesmo estudo, 68% das mulheres e 36% dos homens avaliados apresentaram um controle metabólico da diabetes inadequado.

As barreiras identificadas com maior frequência pertencem a dois grupos: a) GPS: n°(s) 4, 5 e 10 e b) GFP: n° 24. Estes resultados estão em concordância com os apresentados por diversos autores<sup>20,23-26</sup> em que o grupo de barreiras mais frequentemente identificadas foi também o das propriedades sensoriais e/ou o dos fatores psicológicos. Fazendo uma análise das barreiras mais escolhidas por sexo, os resultados mostram que as mais selecionadas pelas mulheres dizem respeito às propriedades sensoriais dos alimentos e aos fatores psicológicos, sendo estes últimos também descritos por Mathew *et al*,<sup>27</sup> num estudo realizado em mulheres com diabetes. Também em 2012, Gonçalves<sup>11</sup> estudou uma amostra exclusivamente feminina, sendo as três barreiras mais assinaladas as mesmas das verificadas no nosso estudo. Figueiredo<sup>12</sup> identificou também as barreiras relacionadas com as propriedades sensoriais, como as mais frequentemente apontadas pelas mulheres com diabetes tipo 2 avaliadas no seu estudo.

No presente trabalho, os homens apontaram exclusivamente as propriedades sensoriais dos alimentos como principal dificuldade à implementação e cumprimento do plano alimentar. Este resultado foi diferente do obtido por Figueiredo<sup>12</sup> que identifica as relações sociais como principal barreira nos homens. Já Mathew *et al*<sup>27</sup> aponta como dificuldade mais significativa para os homens a adesão à terapêutica nutricional em ambientes sociais. Existem outras evidências<sup>23-28</sup> que reportam também dificuldades de relacionamento social (por exemplo: presença em ambientes sociais e relação com amigos e familiares) como as principais dificuldades sentidas por pessoas com diabetes. No entanto, no presente estudo, estas dificuldades não foram as mais relevantes.

De forma a ultrapassar as dificuldades sentidas pelas pessoas com diabetes na adesão e cumprimento do plano alimentar e assim melhorar o controle metabólico da doença, é necessário desenvolver um conjunto de estratégias práticas para difusão de informação.<sup>25,29</sup> A abordagem integrada ao cuidado da diabetes, bem como a educação do indivíduo no que respeita à autogestão da doença, podem promover melhorias nos níveis de HbA1c e lípidos séricos quando comparada com uma abordagem clínica estritamente expositiva. Com o objetivo de melhorar os cuidados de saúde, não basta avaliar os efeitos da abordagem multidisciplinar no paciente, sendo também necessário perceber quais os fatores facilitadores e limitadores para a implementação de determinada estratégia de intervenção.<sup>30-34</sup> Estes fatores não têm sido avaliados nem reportados durante o acompanhamento dos indivíduos.<sup>35</sup>

Para controlar o efeito das dificuldades relacionadas com o grupo das propriedades sensoriais dos alimentos, será importante a implementação de estratégias para o desenvolvimento de atividades dinâmicas de educação alimentar (aulas de culinária e

*workshops*) no âmbito da compra e confeção de refeições saudáveis. Deste modo, será possível que os indivíduos com diabetes experimentem novos alimentos e formas de confeção saudáveis sem abdicar de sabores agradáveis. São também fundamentais as sessões de informação e esclarecimento de dúvidas para que aprendam estratégias práticas facilitadoras do seu dia-a-dia. No controlo das dificuldades relacionadas com os fatores psicológicos (ex. fome emocional), devem ser adotadas estratégias de multidisciplinaridade, nas quais os indivíduos com diabetes devem manter o contato regular e serem acompanhados por uma equipa de profissionais de saúde com nutricionistas e psicólogos.

No desenvolvimento do presente estudo foram identificadas algumas limitações. A primeira prende-se com o preenchimento dos questionários, uma vez que alguns dos participantes tinham apenas concluído o primeiro ciclo e demonstraram algumas dificuldades no preenchimento. Além disso, é possível que existam vieses relacionados com a pressão social para que o preenchimento dos questionários seja feito de acordo com o que os participantes julgam ser “socialmente bem aceite”. Outra limitação identificada está relacionada com o número de afirmações em cada grupo de barreiras para o participante escolher. De acordo com o descrito acima, as barreiras foram selecionadas com base na literatura científica<sup>16</sup> disponível, no entanto, considera-se que existe maior probabilidade de os participantes escolherem mais barreiras nos grupos que têm mais opções disponíveis. De futuro será importante melhorar a listagem de barreiras utilizadas neste trabalho e limitar o número de escolhas por participante, isto é, limitar até cinco as escolhas por participante e ordená-las de acordo com a sua relevância para o incumprimento do plano alimentar.

De futuro, seria relevante melhorar o questionário e aplicá-lo numa amostra maior, de forma a correlacionar os dados antropométricos, bioquímicos e clínicos com as dificuldades mais percebidas pelos participantes. Além disto, seria também interessante aplicar o questionário a uma população diferente, ou seja, a pessoas com diabetes acompanhadas noutra instituição ou unidade de cuidados de saúde, de forma a perceber se possíveis diferenças no acompanhamento nutricional têm impacto nas dificuldades sentidas pelos participantes do estudo.

## Conclusão

Avaliação das percepções do estado geral de saúde, controlo da diabetes e cumprimento do plano alimentar foi considerada “aceitável”, “boa” ou “muito boa” por 85,4%, 76,8% e 78%, respetivamente. No entanto, a avaliação dos parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos não está em concordância com a percepção dos participantes. Em relação à percepção da imagem corporal também 89% dos participantes tinham excesso de peso, mas 80,5% das pessoas com diabetes classificaram a sua imagem corporal como “aceitável”, “boa” ou “muito boa”. As principais dificuldades identificadas pelos indivíduos com diabetes tipo 2 pertenceram aos grupos das “propriedades sensoriais” e “fatores psicológicos”. A educação alimentar e o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar são estratégias a adotar para melhorar a adesão e cumprimento da terapêutica nutricional.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

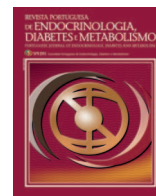
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

## References / Referências

1. Organização Mundial de Saúde. Global report on diabetes. Lyon: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2016.
2. Rowley WR, Bezold C, Arikan Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends. *Popul Health Manag.* 2017;20:6-12. doi: 10.1089/pop.2015.0181.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: SPD; 2016.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40 Suppl 1:S1-74.
5. Obino KFM, Pereira CA, Siviero R, Lienert C. Coaching and barriers to weight loss: an integrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016;10:1-11. doi: 10.2147/DMSO.S113874.
6. Schneider JI, Hashizume J, Heak S, Maetani L, Ozaki RR, Watanabe DL. Identifying challenges, goals and strategies for success for people with diabetes through life coaching. *J Vocational Rehabil.* 2011;34:129–39.
7. Wolever RQ, Dreusicke M, Fikkan J, Hawkins TV, Yeung S, Wakefield J, et al. Integrative health coaching for patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Educ.* 2010;36:629-39. doi: 10.1177/0145721710371523.
8. Steyl T, Phillips J. Management of type 2 diabetes mellitus: adherence challenges in environments of low socio-economic status. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2014;6:E1-7. doi: 10.4102/phcfm.v6i1.713.
9. Vos RC, Eikelenboom NW, Klomp M, Stellato K, Rutten GE. Diabetes self-management education after pre-selection of patients: design of a randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:82. doi: 10.1186/s13098-016-0199-4.
10. Elliot AJ, Harris F, Laird SG. Patients' beliefs on the impediments to good diabetes control: a mixed methods study of patients in general practice. *Br J Gen Pract.* 2016;66:e913-e9.
11. Gonçalves S. Barreiras ao cumprimento de um plano alimentar: o que mudou [trabalho de investigação de licenciatura]. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; 2012.
12. Figueiredo RR. Barreiras ao cumprimento do plano alimentar em doentes com diabetes mellitus tipo 2 [trabalho de investigação de licenciatura]. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; 2016.
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. [citado 2017 Nov 08]. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf>.
14. Cunha L. Modelos Rasch e Escalas de Likert e Thurstone na medição de atitudes [dissertação]. Lisboa: Departamento de Estatística e Investigação Operacional da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; 2007.
15. Póinhos R, Póinhos R et al. Desejabilidade social e barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética em mulheres com excesso de peso. *Acta Med Port.* 2008;21:221-228.
16. Correia F, Lima Reis JP, Arteiro C, Freitas P, Medina JL. Barriers in the treatment of obesity. *Int Journal Obes.* 2000;24:S109.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058.
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8:402-24.
19. Berenguera A et al. Understanding the physical, social, and emotional experiences of people with uncontrolled type 2 diabetes: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:2323-32.
20. Gildea CM, Lantaff WM, Olenik NL. Identifying barriers to glycemic control in patients with type 2 diabetes after completion of an accredited education program. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(3S):S211-S6. doi: 10.1016/j.japh.2017.02.008.
21. Shu PS, Chan YM, Huang SL. Higher body mass index and lower intake of dairy products predict poor glycaemic control among type 2 diabetes patients in Malaysia. *PLoS One.* 2017;12:e0172231. doi: 10.1371/journal.pone.0172231.
22. Schwartz S, Kohl BA. Type 2 diabetes mellitus and the cardiometabolic syndrome: impact of incretin-based therapies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:227–42.
23. Ranasinghe P, Piger A, Ishara MH, Jayasekara LM, Jayawardena R, Katulanda P. Knowledge and perceptions about diet and physical activity among Sri Lankan adults with diabetes mellitus: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2015; 15 Suppl 1160:S1-10. doi: 10.1186/s12889-015-2518-3.
24. Booth AO, Lewis C, Dean M, Hunter SJ, McKinley MC. Diet and physical activity in the self-management of type 2 diabetes: barriers and facilitators identified by patients and health professionals. *Primary Health Care Res Develop.* 2013;14:293–306.
25. Frandsen KB, Kristensen JS. Diet and lifestyle in type 2 diabetes: the patient's perspective. *Pract Diabetes Int.* 2002;19 Suppl 3:S77-80.
26. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Giacomini M, Kandasamy S, DeJean D. Diet modification challenges faced by marginalized and nonmarginalized adults with type 2 diabetes: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *Chronic Illn.* 2017;13:217-35. doi: 10.1177/1742395316675024.
27. Mathew R, Gucciardi E, Melo M, Barata P. Self-management experiences among men and women with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *BMC Fam Pract.* 2012;13 Suppl 122:S1-12.
28. Rossi MC, Lucisano G, Pintauro B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, et al. The complex interplay between clinical and person-centered diabetes outcomes in the two genders. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15:41. doi: 10.1186/s12955-017-0613-0.
29. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170 Suppl 17:S1566-75.
30. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, et al. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism.* 2015;64:338-47. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.018.
31. Chvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Counsel.* 2016;99 Suppl 6:S926-43.
32. Gonzalez-Zacarias AA, Mavarez-Martinez A, Arias-Morales CE, Stoicea N, Rogers B. Impact of demographic, socioeconomic, and psychological factors on glycemic self-management in adults with type 2 diabetes mellitus. *Front Public Health.* 2016;4 Suppl 195:S1-8.

33. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Educ.* 2015;43 Suppl 1:S40-53. doi: 10.1177/0145721715588904.
34. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, EijkVan JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care.* 2001;24 Suppl 10:1821-33.
35. Bongaerts BW, Müssig K, Wens J, Lang C, Schwarz P, Roden M, et al. Effectiveness of chronic care models for the management of type 2 diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:1-16. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013076.



Artigo Original

## Diabetes em Idosos de Unidades de Convalescença: Caracterização Sociodemográfica e Clínica



Rosa Mendes<sup>a</sup>, Sónia Martins<sup>b</sup>, Lia Fernandes<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna / Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ), Porto, Porto, Portugal.

<sup>b</sup>Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS). Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal.

<sup>c</sup>Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP). / Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ), Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-08-19

Accepted/Aceite: 2020-02-18

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.  
Reutilização permitida de acordo com  
CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) 2020.  
Re-use permitted under CC BY-NC.  
No commercial re-use.

Palavras-chave:

Avaliação Geriátrica;  
Comorbilidade;  
Complicações da Diabetes/epidemiologia;  
Cuidados Continuados;  
Diabetes Mellitus/epidemiologia;  
Idoso;  
Serviços de Saúde para Idosos.

Keywords:

Aged;  
Comorbidity;  
Diabetes Complications/epidemiology;  
Diabetes Mellitus/epidemiology;  
Geriatric Assessment;  
Health Services for the Aged;  
Long-Term Care

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [rosammendes59@gmail.com](mailto:rosammendes59@gmail.com) (Rosa Maria Mendes Ferreira)

Rua do Alto, 1236, 4585-616 Recarei, Paredes, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190038>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### R E S U M O

**Introdução:** A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica, cuja prevalência tem vindo a aumentar, particularmente nos idosos. Para uma melhor caracterização da DM, este estudo pretendeu avaliar as diferenças sociodemográficas e clínicas entre idosos com e sem DM, internados em Unidades de Convalescença (UC).

**Métodos:** Este estudo incluiu idosos internados em três UC do Norte de Portugal. Foram incluídos doentes com idade  $\geq 65$  anos, que aceitaram participar, e excluídos os que não conseguiam comunicar. Todos os participantes foram avaliados com os instrumentos: *Mini Mental State Examination* (MMSE), Índice de Katz (IK), Índice de Lawton (IL), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), EUROHIS-QOL-8, Escala de Braden, Escala de Morse, Índice de Comorbilidade de Charlson (ICC) e *Mini-Nutritional Assessment* (MNA). A análise comparativa entre doentes com e sem DM foi efetuada com os testes Mann-Whitney e Qui-Quadrado (nível de significância estatística  $p < 0,05$ ).

**Resultados:** A amostra incluiu 202 idosos (99 diabéticos e 103 não diabéticos). Comparando os dois grupos, os diabéticos tinham mais dislipidemia (97% vs 62,1%;  $p < 0,001$ ) e osteoporose (97% vs 67%;  $p < 0,001$ ), assim como um maior número de comorbilidades (6 vs 5;  $p < 0,001$ ) e medicação diária (9 vs 7;  $p < 0,001$ ). Cognitivamente, os doentes com DM tinham maior défice (avaliado pelo MMSE) em comparação com os doentes sem DM (mediana MMSE=23 vs 26;  $p < 0,001$ ), bem como uma maior dependência nas atividades instrumentais de vida diária (AIVD) avaliadas na admissão pelo IL (57,6% vs 37,6%;  $p = 0,009$ ). Os doentes com DM revelaram ainda pior perceção da qualidade de vida (QdV), segundo o EUROHIS-QOL-8 (62,5 vs 65,6;  $p < 0,020$ ).

**Conclusão:** Neste estudo, os doentes diabéticos apresentaram um maior número de doenças associadas e de fármacos prescritos, assim como maior défice cognitivo, maior dependência nas AIVD e pior perceção da QdV. Este trabalho pretende contribuir para um melhor conhecimento sobre as características clínicas e psicossociais dos idosos diabéticos num contexto específico como o das UC, possibilitando a elaboração futura de planos de cuidados e a adoção de estratégias mais adequadas às especificidades deste grupo.

### Diabetes in Aged in Convalescence Units: A Sociodemographic and Clinical Characterization

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

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease, and its prevalence is increasing, particularly in older adults. For a better characterization of DM, this study aimed to evaluate the socio-demographic and clinical differences between older adults with and without DM, hospitalized in Convalescence Units (CU).

**Methods:** This study included older adults admitted into three UCs in northern of Portugal. Patients aged  $\geq 65$  years old and who agreed to participate were included, and those unable to communicate were excluded. All participants were assessed with the instruments: Mini Mental State Examination (MMSE), Katz Index (KI), Lawton Index (LI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), EUROHIS-QOL-8, Braden Scale, Morse Scale, Charlson Comorbidity Index (CCI) and Mini-Nutritional Assessment (MNA). The comparative analysis between patients, with and without DM, was performed using the Mann-Whitney and Chi-Square tests (level of statistical significance  $p < 0.05$ ).

**Results:** The sample included 202 older adults (99 diabetics and 103 non diabetics). Comparing the two groups, diabetics had more dyslipidemia (97% vs 62.1%,  $p < 0.001$ ) and osteoporosis (97% vs 67%;  $p < 0.001$ ), as well as a higher number of comorbidities (6 vs 5;  $p < 0.001$ ) and daily medication (9 vs 7;  $p < 0.001$ ).

Regarding cognition, patients with DM had more deficits (assessed by MMSE) compared with patients without DM (median MMSE=23 vs 26,  $p < 0.001$ ), as well as a greater dependence on instrumental activities of daily living (IADL), assessed at admission by LI (57.6% vs 37.6%;  $p = 0.009$ ). Patients with DM showed even worse perception of quality of life (QoL), according to EUROHIS-QOL-8 (62.5 vs 65.6;  $p < 0.020$ ).

**Conclusion:** In this study, diabetic patients had a higher number of associated diseases and prescribed medicines, presenting also more pronounced cognitive impairment, greater dependence on IADL and worse perception of QoL. This study aims to contribute to a better knowledge about the clinical and psychosocial characteristics of older adult with DM in a specific context such as CUs, allowing the development of future care plans and the adoption of strategies more appropriate of this group specificities.

## Introdução

Com o envelhecimento populacional assiste-se a um aumento da prevalência das doenças crónicas (DCs)<sup>1,2</sup> que afetam, hoje, a nível global mais pessoas do que as doenças infecciosas, sendo responsáveis pela maior sobrecarga de doença na Europa.<sup>3</sup>

A diabetes *mellitus* (DM) encontra-se entre as DCs mais prevalentes, atingindo mundialmente cerca de 422 milhões de pessoas, prevendo-se que estes números dupliquem nos próximos 20 anos.<sup>4</sup> Em Portugal, estima-se que a esta prevalência seja de 13,3% e que nas pessoas com 65 ou mais anos, suba para 23,8%.<sup>5</sup>

A coexistência de DM e outras DCs, tem igualmente aumentado,<sup>6</sup> sendo que a maioria dos adultos diabéticos tem pelo menos uma outra doença crónica e cerca de 40% tem pelo menos três DCs.<sup>7</sup> Parece também existir uma relação de reciprocidade entre a DM e as síndromes geriátricas, o que contribui para o agravamento das condições de saúde destes idosos. De entre estas síndromes, destacam-se a incontinência urinária, as quedas e instabilidade postural, a desnutrição, a polimedicação, a depressão e a deterioração cognitiva.<sup>8</sup>

Relativamente à deterioração cognitiva, esta é mais prevalente nestes doentes, podendo manifestar-se quer de forma discreta, precocemente e sem evoluir para demência, quadro que alguns autores referem como “decrementos cognitivos”,<sup>9,10</sup> quer de forma mais grave,<sup>11</sup> incluindo o risco de progressão para demência. Na realidade, este risco chega a ser 60% superior nos doentes diabéticos. Na DM, estas alterações cognitivas podem ter um impacto negativo no controlo da doença, o que por sua vez pode agravar o défice cognitivo.<sup>12</sup>

A doença crónica, incluindo a DM, demonstra ainda ser fator de risco para depressão e ansiedade.<sup>13-15</sup> A prevalência de depressão e de ansiedade em diabéticos é sensivelmente o dobro da população geral, aumentando sobretudo nos idosos.<sup>16-20</sup>

Diversos estudos revelam ainda que os doentes com DM têm pior qualidade de vida quando comparados com os idosos não diabéticos, sendo que dentro dos principais fatores apontados para esta associação está a presença de comorbilidades, nomeadamente de doenças psiquiátricas, complicações da diabetes,<sup>19</sup> assim como a associação a síndromes geriátricas.<sup>21</sup>

Assim, a DM constitui uma patologia com um grande impacto nos sistemas de saúde, não só pelos gastos diretos, decorrentes dos tratamentos e das complicações crónicas, mas também pelos custos indiretos.<sup>22</sup>

Considerando o aumento das DCs, como a DM, o paradigma de cuidados necessita assim de ser alterado.<sup>23</sup> Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo a comparação das características sociodemográficas e clínicas entre doentes idosos, com e sem diabetes, internados em Unidades de Convalescença (UC) da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI), com vista a uma melhor adequação dos cuidados de saúde prestados a estes doentes.

## Material e Métodos

### Amostra:

Este estudo transversal incluiu uma amostra de utentes idosos admitidos em três Unidades de Convalescença (UCs) da RNCCI, localizadas no Norte (Viana do Castelo, Fafe e Paredes) de Portugal. Estas Unidades, parte integrante da RNCCI,<sup>24</sup> admitem doentes cuja recuperação se preveja que aconteça em 30 dias. Estes doentes provêm habitualmente dos Hospitais ou Unidades de Locais de Saúde mais próximas.

Foram considerados como critérios de inclusão os seguintes: doentes com idade igual ou superior a 65 anos e que aceitaram participar no estudo. Foram excluídos os doentes que não conseguiram comunicar ou que não aceitaram participar no estudo.

### Procedimentos:

Após consentimento informado, os participantes foram avaliados com um protocolo de investigação, que incluiu os seguintes questionários:

1. *Mini Mental State Examination* (MMSE) – permite a avaliação cognitiva global, nomeadamente de cinco domínios cognitivos: orientação, memória, atenção/cálculo, linguagem e construção visual. Neste estudo, foi considerado os pontos de corte definidos para a população Portuguesa: declínio cognitivo possível se pontuação:  $\leq 22$  para indivíduos com escolaridade de 0 a 2 anos,  $\leq 24$  para indivíduos com 3 a 6 anos, e  $\leq 27$  para os indivíduos com  $\geq 7$  anos.<sup>25</sup>
2. Índice de Katz (IK) – avalia a autonomia para seis atividades básicas da vida diária (ABVD): banho, vestir, utilização da sanita, transferência do cadeirão/cadeira de rodas para a cama, controlo de esfíncteres e alimentação (cotação: 0=dependente ou 1=independente). O total resulta da soma



- da pontuação em cada uma das ABVD, variando entre 0 (dependente) a 6 (independente), correspondendo a pontuação ao número de ABVD em que o idoso é independente: dependência total (0), dependência grave (1-2), dependência moderada (3-4), dependência ligeira (5), independente (6).<sup>26</sup>
3. Índice de Lawton (IL) – avalia a autonomia na realização de oito atividades instrumentais de vida diária (AIVD): preparação das refeições, tarefas domésticas, lavagem da roupa, utilização do telefone, compras, utilização de meios de transporte, manejo da medicação e responsabilidade de assuntos financeiros. Para cada AIVD, o idoso é classificado como dependente (0 pontos) ou independente (1 ponto). No caso do sexo masculino, não se contabilizam as três primeiras AIVD, pelo que pontuação final varia entre 0 a 5 no sexo masculino e entre 0 a 8 pontos no feminino. Consideraram-se os seguintes pontos de corte: dependência total (feminino=0-1; masculino=0), dependência grave (f=2-3; m=1), dependência moderada (f=4-5; m=2-3), dependência ligeira (f=6-7; m=4) e independente (f=8; m=5).<sup>27</sup>
  4. *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) – avalia a presença de sintomas de ansiedade e de depressão. A escala tem 14 itens divididos em duas subescalas: ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D). A pontuação total de cada uma resulta da soma dos 7 itens respetivos (mínimo=0 e máximo=21 pontos) [46]. Neste estudo, consideraram-se os seguintes pontos de corte para cada subescala: 0-7 (normal), 8-10 (leve), 11-14 (moderada) e 15-21 (grave).<sup>28</sup>
  5. EUROHIS-QOL-8 – medida de qualidade de vida (QdV) que inclui quatro domínios: físico, psicológico, das relações sociais e ambiente (cada um com dois itens). O resultado é um índice global e é calculado a partir do somatório dos oito itens e transformado numa escala de 0 a 100 (valor mais elevado corresponde uma melhor percepção da QdV).<sup>29</sup>
  6. Escala de Braden (EB) – avalia o risco de desenvolvimento de úlceras de pressão (UP), sendo constituída por seis subescalas, que avaliam as dimensões: percepção sensorial, humidade da pele, atividade, mobilidade, estado nutricional, fricção e forças de deslizamento. O total resulta do somatório dos resultados em cada subescala, variando entre 6 e 23 pontos. É considerado de alto risco de desenvolvimento de UP, se pontuação  $\leq 16$  e de baixo risco se pontuação  $\geq 17$ .<sup>30</sup>
  7. Escala de Morse (EM) – avalia o risco de queda para doentes internados, considerando os parâmetros: historial de quedas, diagnósticos secundários, ajuda para caminhar, terapia intravenosa, postura no andar e na transferência e estado mental. A pontuação total varia entre 0 e 125 pontos, assumindo-se os seguintes pontos de corte: sem risco (0-24), baixo risco (25-50), ou alto risco ( $\geq 51$ ).<sup>31</sup>
  8. Índice de Comorbilidade de Charlson (ICC) – foi desenvolvido com base no risco relativo de morte e mede a gravidade da doença, utilizando morbilidades com diferente impacto no prognóstico. Permite aferir a comorbilidade e prever a mortalidade. Este índice prevê o ajuste quanto à idade através de uma ponderação: 1 para o grupo 40-49 anos; 2 para o dos 50-59 anos; 3 para o dos 60-69 e, 4 para o dos  $\geq 70$  anos.<sup>32</sup>
  9. *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) – deteta a presença ou o risco de malnutrição no idoso, sem recurso a parâmetros analíticos. A primeira parte (triagem) é constituída por 6 questões e, se sugestiva de risco de malnutrição, é realizada a segunda parte do questionário (avaliação global), que inclui 12 questões adicionais. A cada questão é atribuída uma pontuação, cuja soma permite identificar três categorias:

estado nutricional normal (24-30), sob risco de desnutrição (17-23,5) e desnutrido ( $<17$ ).<sup>33</sup>

10. Classificação Social de Graffar (CSG) – avalia o nível socioeconómico dos participantes e é composta por cinco critérios: profissão, nível de instrução, fontes de rendimentos familiar, conforto de alojamento e aspeto do bairro onde habita. Da soma total dos pontos obtidos em cada um dos critérios, obtém-se a pontuação final que corresponde ao nível socioeconómico do sujeito, segundo a classificação que se segue: nível I - mais alto (5 a 9 pontos); nível II - médio alto (10 a 13 pontos); nível III - médio (14 a 17 pontos); nível IV - médio baixo (18 a 21 pontos) e nível V - mais baixo (22 a 25 pontos).<sup>34</sup>

Foi ainda aplicada uma entrevista semi-estruturada para obtenção de dados sociodemográficos e clínicos. Procedeu-se igualmente à consulta dos processos clínicos destes doentes para recolha de informação clínica: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), terapêutica e exames analíticos. Para além da avaliação com o Índice de Comorbilidade de Charlson, registou-se ainda o número de doenças crónicas presentes aquando da colheita de dados.<sup>35</sup> As complicações da DM não foram consideradas neste registo de comorbilidades. Neste contexto, o diagnóstico de DM baseou-se nos critérios da American Diabetes Association,<sup>36</sup> ao passo que o de hipertensão arterial seguiu os critérios do American College of Cardiology / American Heart Association,<sup>37</sup> o de dislipidemia os critérios da American Association of Clinical Endocrinologists e as diretrizes estabelecidas pelo American College of Endocrinology.<sup>38</sup> Finalmente o diagnóstico de osteoporose teve por base os critérios da World Health Organization.<sup>39</sup>

Foi ainda obtida informação relativa à proveniência dos doentes, o seu suporte social, a duração de internamento e o destino após alta.

#### Considerações éticas:

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde da Administração Regional de Saúde do Norte, IP, pelo Presidente do Conselho de Administração do Hospital Particular de Paredes, pela Direção Clínica do Hospital S. José de Fafe e pela Diretora Geral ESTIALIVING, Residência de Viana, SA.

Foi obtido consentimento informado escrito de todos os participantes e/ou família/representante legal, com entrega de informação sobre o estudo. Todos os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Análise estatística:

Para a análise descritiva das variáveis recorreu-se a medidas de tendência central e de dispersão, sendo os resultados apresentados como média (desvio-padrão) ou mediana (mínimo e máximo) para as variáveis contínuas, e com recurso a proporções com percentagens (%) para as variáveis categóricas.

A análise comparativa dos dois grupos de doentes (com e sem diabetes) foi efetuada com base no teste Mann-Whitney para análise das variáveis contínuas e no teste Qui-Quadrado para análise das variáveis categóricas. Foi assumido o nível de significância estatística para  $p < 0,05$ .

Estes dois grupos foram comparados quanto às variáveis sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, escolaridade, situação de vida, presença de cuidador, CSG) e clínicas (estar acamado, proveniência, primeiro internamento na UC, comorbilidades específicas, número total de comorbilidades, total na escala ICC, número total de medicação diária, IMC, risco de queda, risco de úlceras, avaliação nutricional, cognição, funcionalidade, depressão, ansiedade, qualidade de vida, suporte social, duração de internamento, destino após-alta).

As análises de dados foram realizadas com recurso ao programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 24 para Windows.

## Resultados

### Caracterização sociodemográfica e clínica da amostra total:

Este estudo incluiu uma amostra de 202 utentes, com uma média de idade de 77 (dp=7) anos, sendo a maioria do sexo feminino (69,8%), viúvos (49,5%) e predominando a instrução primária incompleta e/ou analfabetismo (49,5%). Destes, 41,1% viviam sozinhos e 38,6% viviam com o cônjuge, tendo na sua maioria um cuidador familiar (59,4%). De acordo com a CSG, as classes mais baixas IV e V (83,7%) foram as mais prevalentes.

A maioria dos doentes da amostra total, vinha transferida de um hospital (74,8%) para a UC. Destes, apenas 13,9% como o primeiro internamento numa unidade deste tipo.

Além disso, a média do ICC foi de 2 (dp=2), tendo-se verificado que 90,5% faziam polimedicação *major* ( $\geq 5$  medicamentos diários). De acordo com o IMC, 60,5% destes doentes foram classificados nas categorias pré-obesidade e obesidade.

Quanto ao risco de desenvolvimento de úlceras de pressão, avaliado pela EB, 17,3% apresentou alto risco. A avaliação pela EM permitiu verificar que 37,6% tinha alto risco para quedas. Nesta amostra, verificou-se ainda que 48% estava sob risco de desnutrição, de acordo com a escala MNA.

Relativamente às variáveis psicológicas, 43,1% tinham défice cognitivo, 97,5% apresentavam dependência em pelo menos duas ou mais ABVD e, 47,5% dependência grave ou total para as AIVD. Desta amostra total, 9,4% apresentava sintomatologia depressiva e 2,5% sintomas de ansiedade, segundo a avaliação pela HADS. Quanto à qualidade de vida, a média obtida no total do EUROHIS-QOL-8 foi de 64,8 (dp=9,6) pontos.

A duração média de internamento na unidade foi de 38 (dp=67) dias e, a maioria (82,7%) teve o domicílio como principal destino após alta da UC.

Da amostra global, 49% (n=99) dos doentes tinham diagnóstico de DM e 51% (n=103) não tinham DM.

### Comparação sociodemográfica entre idosos com e sem DM:

Relativamente às características sociodemográficas, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos de doentes. Dos doentes com DM, 75,8% tinham cuidador, em comparação com 63,1% dos doentes sem DM. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 1).

### Comparação das variáveis clínicas entre idosos com e sem DM:

Da análise da Tabela 2, verifica-se que uma maior percentagem de doentes com DM tinha dislipidemia e osteoporose, em comparação com os doentes sem DM (97% vs 62,1%,  $p<0,001$ ; 97% vs 67%;  $p<0,001$ , respetivamente). Além disso, a média de ICC foi superior nos doentes com DM (mediana=2 vs 1;  $p<0,001$ ), assim como o número total de comorbilidades (mediana=6 vs 5;  $p<0,001$ ) e de medicação diária (mediana=9 vs 7;  $p<0,001$ ) (Tabela 2).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para as restantes variáveis apresentadas na Tabela 2, bem como para o risco de queda, risco de desenvolvimento de úlceras de pressão e avaliação do estado nutricional.

Dentro do grupo de doentes diabéticos, 39,4% (n=39/99) estavam com insulina e 60,6% (n=60/99) sem insulina prescrita.

Relativamente à cognição avaliada pelo MMSE, os doentes com DM tinham maior défice, em comparação com os doentes

Tabela 1. Características sociodemográficas em doentes com e sem DM

	Doentes com DM (n=99)	Doentes sem DM (n=103)	Valor de p
Idade, mediana (mín-máx)	78 (65-89)	77 (65-95)	0,561 <sup>(1)</sup>
Escolaridade, mediana (mín-máx)	3 (0-12)	4 (0-22)	0,054 <sup>(1)</sup>
<b>Género, n (%)</b>			
Feminino	71 (71,7)	70 (68,0)	0,561 <sup>(2)</sup>
<b>Estado civil, n (%)</b>			
Solteiro	12 (12,1)	7 (6,8)	0,213 <sup>(2)</sup>
Casado	29 (29,3)	40 (38,8)	
Divorciado	5 (5,1)	9 (8,7)	
Viúvo	53 (53,5)	47 (45,7)	
<b>Situação de vida, n (%)</b>			
Vive sozinho	38 (38,4)	45 (43,7)	0,476 <sup>(2)</sup>
Vive com familiar	61 (61,6)	58 (56,3)	
<b>Ter cuidador, n (%)</b>			
Sim	75 (75,8)	65 (63,1)	0,051 <sup>(2)</sup>
<b>Suporte social, n (%)</b>			
Não	83 (83,8)	85 (82,5)	0,803 <sup>(2)</sup>
<b>Classe Social de Graffar, n (%)</b>			
Classe II	0 (0)	1 (1)	0,598 <sup>(2)</sup>
Classe III	14 (14,1)	18 (17,5)	
Classe IV	84 (84,9)	84 (81,5)	
Classe V	1 (1)	0 (0)	

Nota: (1) Teste de Mann-Withney; (2) Teste de Qui-Quadrado.

sem DM (mediana MMSE=23 vs 26;  $p<0,001$ ), sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

Quanto às ABVD aliadas pelo IK, não se verificaram diferenças entre os dois grupos de doentes na avaliação realizada no momento da admissão à UC. No entanto, na avaliação das ABVD na alta, os doentes com DM apresentavam um maior nível de dependência, revelando uma maior percentagem nas seguintes categorias: dependência para uma atividade (13,1% vs 10,7%;  $p=0,050$ ) e dependência em duas ou mais atividades (69,7% vs 57,3%;  $p=0,050$ ), sendo esta diferença quase estatisticamente significativa.

Considerando a avaliação das AIVD realizada na admissão, através da IL, o grupo de doentes com DM revelou, com significado estatístico, uma dependência grave ou total, superior em relação ao grupo de doentes sem DM (57,6% vs 37,6%;  $p=0,009$ ) (Tabela 3).

Em relação à QdV, a mediana do resultado total da escala EUROHIS-QOL-8 foi estatisticamente mais baixa nos doentes com DM (mediana=62,5 vs 65,6;  $p<0,020$ ), revelando que estes tinham uma pior perceção da QdV em comparação com os doentes sem DM (Tabela 3).

Neste estudo, em relação à depressão e ansiedade não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos de doentes.

## Discussão

Este estudo teve como principal finalidade analisar as diferenças sociodemográficas e clínicas entre idosos com e sem DM, internados em UC, partindo do pressuposto que a presença de uma doença crónica, como a DM, poderá exigir cuidados específicos.

Tabela 2. Características clínicas em doentes com e sem DM

	Doentes com DM (n=99)	Doentes sem DM (n=103)	Valor de p
<b>Estar acamado, n (%)</b>			
Não	96 (97,0)	101 (98,1)	0,678 <sup>(2)</sup>
<b>Proveniência, n (%)</b>			
Hospital	73 (73,7)	78 (75,7)	0,575 <sup>(2)</sup>
Outra unidade	23 (23,2)	24 (23,3)	
Centro de saúde	3 (3,1)	1 (1,0)	
<b>1º internamento na UC, n (%)</b>			
Não	85 (85,9)	89 (86,4)	0,910 <sup>(2)</sup>
<b>Hipertensão, n (%)</b>			
Sim	87 (87,9)	81 (78,6)	0,079 <sup>(2)</sup>
<b>Dislipidemia, n (%)</b>			
Sim	96 (97,0)	64 (62,1)	<0,001 <sup>(2)</sup>
<b>Osteoporose, n (%)</b>			
Sim	96 (97,0)	69 (67,0)	<0,001 <sup>(2)</sup>
<b>ICC, mediana (mín-máx.)</b>	2 (0-9)	1 (0-7)	<0,001 <sup>(1)</sup>
<b>Nº total de comorbilidades, mediana (mín.-máx.)</b>	6 (0-11)	5 (0-8)	<0,001 <sup>(1)</sup>
<b>Nº total de medicamentos (diários), mediana (mín-máx)</b>	9 (3-14)	7 (0-12)	<0,001 <sup>(1)</sup>
<b>IMC, n (%)</b>			
Magreza média	0 (0)	3 (2,9)	0,226 <sup>(2)</sup>
Magreza moderada	2 (2,1)	2 (1,9)	
Normal	33 (34,0)	39 (37,9)	
Pré-obesidade	36 (37,1)	42 (40,8)	
Obesidade	26 (26,8)	17 (16,5)	
<b>Duração do internamento na UC (dias), mediana (mín-máx)</b>	30 (7-596)	29 (3-572)	0,162 <sup>(1)</sup>
<b>Destino após alta, n (%)</b>			
Domicílio/lar	87 (87,9)	91 (88,4)	0,931 <sup>(2)</sup>
ECCI/outra unidade	11 (11,1)	10 (9,7)	
Hospital/faleceu	1 (1,0)	2 (1,9)	

Nota: (1) Teste de Mann-Withney; (2) Teste de Qui-Quadrado; UC – Unidade de Convalescença; ICC – Índice de Comorbilidade de Charlson; IMC – Índice de Massa Corporal; ECCI – Equipa de Cuidados Continuados Integrados (equipas domiciliárias)

Relativamente às características sociodemográficas, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos de doentes. No entanto, foi possível constatar que um maior número de doentes com DM tinha cuidador, em comparação com os idosos sem DM, sendo esta diferença quase significativa. Este resultado poderá ser explicado, em parte pela complexidade de tarefas necessárias ao controlo da DM,<sup>40</sup> mas também pela maior prevalência de défice cognitivo ou demência, bem como de dependência nestes doentes.

Quanto às características clínicas, os idosos diabéticos apresentaram um maior número de comorbilidades associadas e de medicação diária prescrita. No entanto, estes resultados encontrados são ligeiramente inferiores aos descritos em estudos prévios com doentes diabéticos,<sup>41</sup> o que se poderá dever ao tipo de doentes referenciado para estas UC, ou seja, doentes com menos comor-

Tabela 3. Cognição, funcionalidade, depressão, ansiedade e qualidade de vida em doentes com e sem DM

	Doentes com DM (n=99)	Doentes sem DM (n=103)	Valor de p
<b>Cognição (Total MMSE), mediana (mín-máx)</b>	23 (9-30)	26 (11-30)	<0,001 <sup>(1)</sup>
<b>ABVD – admissão (IK), n (%)</b>			
Independente (Cat. A)	0 (0)	2 (1,9)	0,622 <sup>(2)</sup>
Dependente 1 atividade (Cat. B)	1 (1,0)	2 (1,9)	
Dependente em ≥ 2 atividades (Cat. C a G)	98 (99,0)	99 (96,2)	
<b>ABVD – alta (IK), n (%)</b>			
Independente (Cat. A)	17 (17,2)	33 (32,0)	0,050 <sup>(2)</sup>
Dependente 1 atividade (Cat. B)	13 (13,1)	11 (10,7)	
Dependente em ≥ 2 atividades (Cat. C a G)	69 (69,7)	59 (57,3)	
<b>AIVD – admissão (IL), n (%)</b>			
Dependência grave ou total	57 (57,6)	38 (37,6)	0,009 <sup>(2)</sup>
Dependência moderada	25 (25,3)	30 (29,7)	
Dependência ligeira ou independente	17 (17,1)	33 (32,7)	
<b>Depressão (HADS-D), n (%)</b>			
Sem depressão	88 (88,9)	95 (92,2)	0,416 <sup>(2)</sup>
Com depressão	11 (11,1)	8 (7,8)	
<b>Ansiedade (HADS-A), n (%)</b>			
Sem ansiedade	96 (97,0)	101 (98,1)	0,678 <sup>(2)</sup>
Com ansiedade	3 (3,0)	2 (1,9)	
<b>Qualidade de vida (EUROHIS-QOL-8), mediana (mín-máx)</b>	62,5 (44-88)	65,6 (25-94)	0,020 <sup>(1)</sup>

Nota: (1) Teste de Mann-Withney; (2) Teste de Qui-Quadrado; MMSE – *the Mini Mental State Examination*; ABVD – Atividades Básicas de Vida Diária; AIVD - Atividades Instrumentais de Vida Diária; IK – Índice de Katz; IL – Índice de Lawton; HADS-D – *the Hospital Anxiety and Depression Scale* – Subescala Depressão; HADS-A – *the Hospital Anxiety and Depression Scale* – Subescala Ansiedade.

bilidades, sendo que estas não são, por norma, tão incapacitantes que impeçam a recuperação em 30 dias.

Considerando as comorbilidades específicas avaliadas neste estudo, verificou-se que uma maior percentagem de doentes com DM (em comparação com os doentes sem DM) tinham dislipidemia, bem como osteoporose, o que está de acordo com resultados encontrados em estudos já realizados com esta população clínica.<sup>42,43</sup> Apesar de não se terem verificado diferenças estatisticamente significativas em relação à prevalência da HTA e obesidade, observou-se, no entanto, um maior número de doentes com DM com ambas as condições, associações estas que são habituais.

Relativamente à cognição, também aqui, os resultados vão ao encontro de outros estudos, que revelam que défice cognitivo e/ou demência são frequentes entre os doentes com DM.<sup>44,45</sup>

À semelhança de outros estudos,<sup>46-48</sup> que apontam para a existência de uma elevada dependência entre os doentes com DM, sobretudo pelas complicações crónicas associadas à doença, neste estudo estes doentes apresentaram igualmente uma maior dependência nas atividades instrumentais de vida diária (AIVD), avaliadas na admissão da UC. Quanto às atividades básicas de vida diária (ABVD), verificou-se apenas uma diferença quase estatística

ticamente significativa entre os dois grupos de doentes, na avaliação no momento da alta.

Apesar da elevada prevalência de perturbações psiquiátricas nos doentes com DM, neste estudo não se encontraram diferenças entre diabéticos e não diabéticos, em relação à presença de depressão e ansiedade. Isto poderá ser explicado pelas características da amostra, nomeadamente pelo facto dos doentes referenciados para estas unidades terem uma maior capacidade para colaborar na reabilitação, assim como pelo facto dos doentes com patologia psiquiátrica mais relevante, em regra, não serem referenciados para estas UC.

Neste estudo, os idosos com DM revelaram, ainda, uma pior percepção da sua QdV o que está de acordo com outros estudos e que poderá ser explicado pela maior dependência e maior número de comorbilidades observada nestes doentes.<sup>49</sup>

Atendendo à escassa investigação realizada com amostras de idosos diabéticos e em particular em contextos clínicos específicos como as UC, o presente estudo surge como um importante contributo para o conhecimento das características sociodemográficas, clínicas e psicossociais destes idosos com DM, assim como das diferenças entre estes e os idosos sem DM. Isto poderá possibilitar a elaboração de planos futuros de cuidados adaptados e a adoção de estratégias mais adequadas às especificidades deste grupo, contribuindo, assim, para maiores ganhos em saúde nestes doentes.

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações que deverão ser tidas em conta na interpretação dos seus resultados, nomeadamente o facto de ter um desenho transversal e de ter decorrido apenas em três UC no Norte de Portugal. Por outro lado, os doentes internados nas UC apresentam tipicamente características clínicas diferentes dos doentes internados em unidades de outras tipologias, não sendo assim possível a generalização dos resultados a outros contextos clínicos. Deste modo, tornam-se necessários mais estudos para futuramente colmatar estas limitações, nomeadamente com a inclusão de amostras com maior número de doentes, recrutados em unidades de diferentes tipologias (por exemplo, Unidades de Média Duração e Reabilitação e Unidades de Longa Duração e Manutenção). De igual modo, seria importante a realização de estudos longitudinais para possibilitar a avaliação da evolução clínica destes doentes, bem como as repercussões da adoção de estratégias de cuidados mais adaptadas às suas características distintivas.

## Conclusão

Neste estudo, os idosos diabéticos internados em UC apresentaram um maior número de comorbilidades e de medicação, assim como maior défice cognitivo, dependência nas AIVD e pior percepção da QdV, o que torna imperiosa a definição e estruturação de cuidados de saúde diferenciados na área assistencial ao idoso diabético.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investi-

gação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

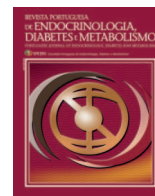
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

## References / Referências

- Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci.* 2016;14: Doc03. doi: 10.3205/000230.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in aging--United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52:101-4,106.
- World Health Organization (WHO) Deaths from NCDs. [Accessed: January 2019] Available at: [https://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/ncd\\_total\\_text/en/](https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/ncd_total_text/en/)
- International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas.* Brussels:IDF; 2017.
- Observatório Nacional da Diabetes. *Diabetes Factos e Números: O ano de 2015. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.* Lisboa: OND; 2016.
- Mavaddat N, Valderas JM, van der Linde R, Khaw KT, Kinmonth AL. Association of self-rated health with multimorbidity, chronic disease and psychosocial factors in a large middle-aged and older cohort from general practice: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014 ;15:185.
- Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care.* 2006;29:725-31.
- Corriere M, Rooparinesingh N, Kalyani RR. Epidemiology of diabetes and diabetes complications in the elderly: an emerging public health burden. *Curr Diab Rep.* 2013;13:805-13. doi: 10.1007/s11892-013-0425-5.
- Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol.* 2015;14:329-40. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70249-2.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
- Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* 2013;4:640-50.
- Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:1044-80.
- Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry.* 1990 ;51 Suppl:3-11; discussion 12-4.
- Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142 Suppl: S8-21.
- Amiri S, Behnezhad S. Diabetes and anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Int J Psychiatry Med.* 2019 (in press). doi: 10.1177/0091217419837407.
- Egede LE, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:104-11.
- Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of

- elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:372-87.
18. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med.* 2005;22:293-300.
  19. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:372-87.
  20. Masmoudi J, Damak R, Zouari H, Ouali U, Mechri A, Zouari N, et al. Prevalence and impact of anxiety and depression on type 2 diabetes in Tunisian patients over sixty years old. *Depress Res Treat.* 2013; 2013:341782. doi: 10.1155/2013/341782.
  21. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care.* 2011;34:1749-53. doi: 10.2337/dc10-2424
  22. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117: 48-54. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.016.
  23. Denton FT, Spencer BG. Chronic health conditions: changing prevalence in an aging population and some implications for the delivery of health care services. *Can J Aging.* 2010;29:11-21. doi: 10.1017/S0714980809990390.
  24. Decreto-Lei n.º 101/06 de 6 de junho. Diário da República n.º 109/06 - I Série A. Ministério da Saúde e do Trabalho e da Solidariedade Social. Lisboa, Portugal
  25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
  26. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
  27. Lawton MP, Rajagopal D, Brody E, Kleban MH. The dynamics of caregiving for a demented elder among black and white families. *J Gerontol.* 1992;47: S156-64.
  28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
  29. Nosikov A, Gudex C. Development of a common instrument for quality of life. EUROHIS: Developing common instruments for health surveys. Copenhagen: IOS Press; 2003.
  30. Bergstrom N, Braden B, Kemp M, Champagne M, Ruby E. Predicting pressure ulcer risk: a multisite study of the predictive validity of the Braden Scale. *Nurs Res.* 1998;47:261-9.
  31. Morse JM. The safety of safety research: the case of patient fall research. *Can J Nurs Res.* 2006;38:73-88.
  32. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51.
  33. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature. What does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 2006;10:466-85.
  34. Graffar M. Une méthode de classification sociale d'échantillons de population. *Courrier.* 1956;6:455-9.
  35. Ording AG, Sorensen HT. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol.* 2013;5:199-203. doi: 10.2147/CLEP.S45305. Print 2013.
  36. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Supplement 1):S11-24.
  37. Carey RM, Whelton PK; 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018;168:351-8. doi: 10.7326/M17-3203.
  38. Bellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23:1-87. doi: 10.4158/EP171764.GL.
  39. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. In: Summary meeting report 2004. Geneva: WHO; 2005.
  40. Lebrech J, Ascher-Svanum H, Chen YF, Reed C, Kahle-Wroblewski K, Hake AM, et al. Effect of diabetes on caregiver burden in an observational study of individuals with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr.* 2016; 16:93. doi: 10.1186/s12877-016-0264-8.
  41. Caughey GE, Roughhead EE, Vitry AI, McDermott RA, Shakib S, Gilbert AL. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:385-93. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.019.
  42. Chéhade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs.* 2013;73:327-39. doi: 10.1007/s40265-013-0023-5.
  43. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14:33. doi: 10.1186/1472-6823-14-33.
  44. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53:1149-60. doi: 10.1007/s00127-018-1581-3.
  45. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012 ;42:484-91. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
  46. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:106-14
  47. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care.* 2002;25:61-7.
  48. Martinez-Huedo MA, Lopez DA, Hernandez-Barrera V, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P, Hernandez DM, et al. Trends in the prevalence of physical and functional disability among Spanish elderly suffering from diabetes (2000-2007). *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:e30-3. doi: 10.1016/j.diabres.2011.07.024.
  49. Timar R, Velea I, Timar B, Lungeanu D, Oancea C, Roman D, et al. Factors influencing the quality of life perception in patients with type 2 diabetes mellitus. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10:2471-7. doi: 10.2147/PPA.S124858.



Artigo Original

## Prevalência de Excesso de Peso Infantil nos Utilizadores dos Cuidados de Saúde Primários de Matosinhos: Uma Comparação do Índice de Massa Corporal com a Classificação nos Registos Clínicos



Carina M. Pereira<sup>a,\*</sup>, Catarina Henriques Silva<sup>b</sup>, Rita M. Oliveira<sup>b</sup>, Rosa Maria Príncipe<sup>c</sup>, Emanuel José Valpaços<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Saúde Familiar Océanos / Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>b</sup> Unidade de Saúde Família Lagoa / Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia / Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>d</sup> Unidade de Saúde Pública de Matosinhos / Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-06-14

Accepted/Aceite: 2020-01-20

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Criança;

Índice de Massa Corporal;

Obesidade Pediátrica/epidemiologia.

#### Keywords:

Body Mass Index;

Child;

Pediatric Obesity/epidemiology

### R E S U M O

**Introdução:** A obesidade infantil é um problema de saúde pública considerado prioritário a nível nacional. Foram objetivos do presente estudo estimar a prevalência de excesso de peso, que inclui pré-obesidade e obesidade, na população infantojuvenil utilizadora dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) de Matosinhos obtida através de medições objetivas e comparar com a codificação de diagnóstico clínico de excesso de peso ou obesidade, ambas constantes no processo clínico.

**Métodos:** Estudo transversal com base nos registos clínicos e administrativos eletrónicos de crianças entre os 6 e 8 anos e os 15 e 17 anos, entre 2015-2017. As curvas de crescimento do Índice de Massa Corporal por sexo e idade da Organização Mundial de Saúde foram utilizadas para categorizar os indivíduos em pré-obesidade e obesidade.

**Resultados:** A prevalência de excesso de peso em crianças entre os 6 e 8 anos e jovens entre os 15 e 17 anos estimou-se em 32,4% e 32,9%, respetivamente, sendo que 13,4% e 11,1% destas crianças apresentavam obesidade. O estudo demonstrou que 90,7% das crianças e 76,6% dos jovens com pré-obesidade não tinham qualquer diagnóstico de excesso de peso ou obesidade codificado no seu processo clínico eletrónico, assim como 67,0% e 36,6% das crianças e jovens com obesidade, respetivamente.

**Conclusão:** Os resultados apontam para um importante problema de subcodificação e possível subdiagnóstico clínico de pré-obesidade e obesidade infantojuvenil ao nível dos CSP, com relevantes implicações para a governação clínica e de saúde, bem como para a identificação da obesidade infantojuvenil como um problema de saúde pública prioritário.

### Prevalence of Child Overweight in Matosinhos' Primary Health Care Users: A Comparison of Measured Body Mass Index with Disease Classification from Clinical Records

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

**Introduction:** Child obesity is a major public health issue in Portugal. This study aims to determine the infantile and juvenile overweight prevalence, which includes pre-obesity and obesity, in Matosinhos' Primary Health Care users obtained by objective measurements and to compare it with the same diagnosis based on Primary Health Care classifications, both from the clinical records.

**Material and Methods:** A cross-sectional study was performed, collecting data from clinical and

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [mmp.carina@gmail.com](mailto:mmp.carina@gmail.com) (Carina M. Pereira)

Rua de Alfredo Cunha n° 365, 4450-021 Matosinhos, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190024>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

administrative electronic records of children with ages between 6 and 8 years and 15 and 17 years old in the 2015-2017 period. The World Health Organization's body mass index curves by sex and age were used to categorize the individuals in pre-obesity or obesity.

**Results:** Overweight prevalence was 32.4% in children aged between 6 and 8 years old and 32.9% in adolescents aged between 15 and 17 years old. Within these same groups, 13.4% and 11.1%, had obesity, respectively. Moreover, this study revealed that 90.7% of the children and 76.6% of the adolescents with pre-obesity did not have any classified diagnosis of overweight in their electronic clinical records. Similarly, 67.0% of the children and 36.6% of the adolescents that were obese did not have any classified diagnosis of obesity in their electronic clinical records.

**Conclusion:** These results suggest a major subclassification problem within child overweight diagnosis and a possible underdiagnosis of this condition on Primary Health Care, which have implications on clinical and health governance, as well as in the recognition of this problem as a public health concern of high priority.

## Introdução

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma acumulação excessiva de gordura corporal que prejudica a saúde.<sup>1</sup> O diagnóstico clínico não requer, contudo, a avaliação da proporção de gordura corporal. O índice de massa corporal (IMC) calculado a partir de dados antropométricos (peso em kg/altura em m<sup>2</sup>) consiste numa medida de peso relativa que tem sido universalmente utilizada para o diagnóstico de obesidade. Contrariamente ao adulto, em que os pontos de corte para a pré-obesidade (IMC  $\geq 25$  e  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) são universalmente aceites,<sup>1</sup> na criança não são consensuais e baseiam-se em diferentes curvas de crescimento do IMC.<sup>2</sup>

Em Portugal, os critérios de diagnóstico atualmente adotados são os da OMS, que se baseiam nas curvas de crescimento do IMC para crianças dos 5 aos 19 anos publicadas em 2007. A definição de excesso de peso engloba a pré-obesidade – definida por um IMC superior a um desvio padrão acima da média ( $\geq$  percentil 85 e  $<$  percentil 97) – e a obesidade – definida por um IMC superior a dois desvios padrão acima da média ( $\geq$  percentil 97).<sup>1,3-6</sup>

A obesidade é uma condição que resulta da interação de diferentes fatores, intrínsecos e extrínsecos, que culminam num desequilíbrio entre a quantidade de energia consumida e a despendida.<sup>3,7</sup> Contudo, as desigualdades de prevalência de obesidade infantil em diferentes regiões e grupos socioeconómicos têm apontado os fatores socioeconómicos como um dos principais responsáveis pelos estilos de vida que condicionam esse desequilíbrio energético.<sup>8,9</sup>

Em 2016, a prevalência mundial de excesso de peso em crianças em idade escolar (5 aos 19 anos) foi de 18%, comparativamente à estimada em 1975 de 4%. Neste período, o número de crianças em idade escolar com obesidade aumentou de 5 para 50 milhões no sexo feminino e de 6 para 74 milhões no sexo masculino.<sup>10</sup>

De acordo com o projeto *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI) da OMS, que avalia crianças com idade entre os 6 e os 8 anos, a prevalência de excesso de peso em Portugal no ano letivo 2015-2016 foi de 30,7% (dos quais 11,7% apresentavam obesidade), evidenciando uma tendência decrescente comparativamente a 2008-2009.<sup>11</sup> Na mesma altura, o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016, revelou que a prevalência de obesidade e pré-obesidade ponderada para a distribuição da população Portuguesa era de 7,7% e 17,3% nas crianças com menos de 10 anos, e de 8,7% e 23,6% nos adolescentes entre 10 e 17 anos de idade, respetivamente.<sup>12</sup> As diferenças encontradas nos últimos dois estudos poderão estar relacionadas com o facto do segundo incluir mais faixas etárias, incluindo crianças em idade pré-escolar para as quais a alimentação pode ser mais controlada pelos seus cuidadores, ainda que tal não tenha sido discriminado e por isso não é possível extrair conclusões.

Também de acordo com o projeto COSI, no ano letivo 2015-

2016, a região Norte do país apresentava a maior prevalência de excesso de peso nas crianças com idade entre os 6 e os 8 anos (33,9%), seguida pela Madeira e Açores, dos quais 13,3% apresentavam obesidade.<sup>11</sup> Já um estudo de 2011 mostrou que na faixa etária dos 10 aos 18 anos, no Norte de Portugal, 32,4% dos jovens apresentavam excesso de peso, logo após a região de Lisboa onde a prevalência de excesso de peso era superior (33,3%), sendo que destes, 9,8% apresentava obesidade.<sup>13</sup>

Relativamente ao Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) no concelho de Matosinhos, de acordo com o Diagnóstico de Situação de Saúde de 2016, a obesidade era mais prevalente na segunda década de vida, atingindo o valor máximo de 6,2% na faixa etária dos 10 aos 14 anos, seguido por 4,9% dos 15 aos 19 anos e 3,5% dos 5 aos 9 anos.<sup>14</sup> Neste estudo, não foi avaliada a prevalência de pré-obesidade, pelo que se desconhece a prevalência de excesso de peso nesta população. Também a fonte de dados divergiu da do projeto COSI, obtendo a prevalência a partir dos diagnósticos clínicos ativos codificados no ACeS de Matosinhos segundo a Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários adotada (ICPC-2).

Assim, importa avaliar a real prevalência de excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) no ACeS de Matosinhos em crianças e analisar a sua relação com a freguesia de residência, possibilitando a implementação local de medidas preventivas e corretivas. Pretende-se, ainda, inferir sobre a qualidade dos registos clínicos relativamente à codificação de diagnósticos de excesso de peso infantil nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) e refletir em eventuais medidas de melhoria.

São, portanto, objetivos do presente estudo (I) estimar a prevalência de excesso de peso, que inclui pré-obesidade e obesidade, obtida através de medições objetivas do IMC, na população infanto-juvenil, com idade entre os 6 e 8 anos e os 15 e 17 anos, entre 2015-2017, utilizadora dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) de Matosinhos; (II) comparar a prevalência de pré-obesidade e obesidade estimada com a codificação de diagnóstico clínico ativo de pré-obesidade (código T83 pela ICPC-2) ou obesidade (código T82 pela ICPC-2) constantes no processo clínico e (III) comparar a prevalência de pré-obesidade e obesidade estimada através do IMC com o sexo e a freguesia de residência. Para melhor compreensão, de referir que a definição de excesso de peso adotada ao longo deste artigo será a da OMS, que inclui a pré-obesidade e a obesidade. O código T83 pela ICPC-2 (denominado excesso de peso) será designado como pré-obesidade em concordância com a definição anterior.

## Material e Métodos

Foi realizado um estudo transversal com base nos registos clínicos e administrativos eletrónicos de crianças com idade entre os 6 e 8 anos (nascidas entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2011) e entre 15 e 17 anos (nascidas entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2003) à data de 31 de dezembro de 2017. A escolha destas faixas etárias prende-se com a metodologia utilizada noutros estudos nacionais<sup>11</sup> e possibilita, ainda, a comparação de resultados em dois grupos em estádios pubertários distintos (pré e pós-púbere).

Os registos clínicos dos dois grupos em estudo foram obtidos através do Serviço de Planeamento, Controle e Gestão da Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), recorrendo ao SINUS – Sistema de Informação Nacional dos Cuidados de Saúde Primários (<http://spms.min-saude.pt/product/sinus/>) para obter os registos de identificação de cada utente, anonimizados com um código de identificação único criado para o efeito do presente estudo, a idade, o sexo e a freguesia de residência; e ao SClínico CSP (<http://spms.min-saude.pt/product/sclinicocsp-2/>) para obter todos os registos clínicos de altura e peso de cada um dos indivíduos dos dois grupos definidos, com as respetivas datas de observação, e identificar aqueles que apresentam um diagnóstico clínico ativo de pré-obesidade (código T-83 pela ICPC-2) ou de obesidade (código T-82 pela ICPC-2). O código T83 pela ICPC-2 (denominado excesso de peso) será designado como pré-obesidade.

Para o grupo dos 6 aos 8 anos de idade foram selecionadas todas as crianças nascidas entre 2009 e 2011 que a 31 de dezembro de 2017 tinham uma inscrição ativa em qualquer uma das Unidades de Saúde Familiares (USF) ou Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) do ACeS de Matosinhos (n=5060). Mil oitocentas e sessenta e duas crianças foram excluídas por não terem pelo menos uma observação de peso e altura, realizada na mesma data e há menos de três anos em relação à data de referência do estudo (31 de dezembro de 2017) (n=3188) (Fig. 1). Para o grupo dos 15 aos 17 anos de idade foram selecionados todos os jovens nascidos entre 2000 e 2002 que a 31 de dezembro de 2017

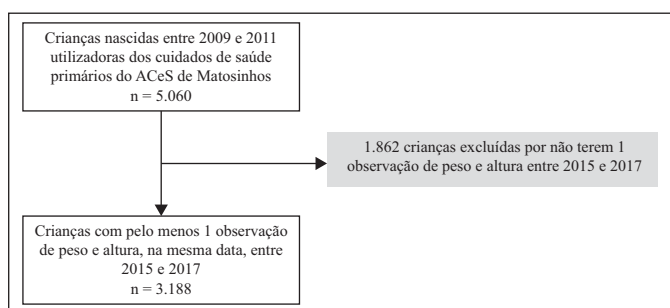


Figura 1. Fluxograma de seleção dos indivíduos da população em estudo no grupo dos 6 aos 8 anos de idade.

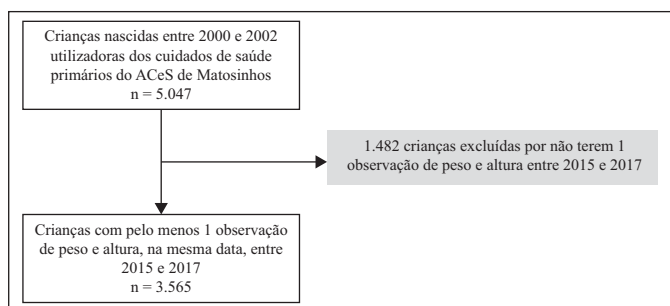


Figura 2. Fluxograma de seleção dos indivíduos da população em estudo no grupo dos 15 aos 17 anos de idade

tinham uma inscrição ativa em qualquer uma das USF ou UCSP do ACeS de Matosinhos (n=5047). Mil quatrocentos e oitenta e dois jovens foram excluídos por não apresentarem pelo menos uma observação de peso e altura, realizada na mesma data e há menos de três anos em relação à data de referência do estudo (31 de dezembro de 2017) (n=3565) (Fig. 2).

Quanto aos registos de peso e altura, foram eliminadas todas as observações em duplicado e excluídos os registos que ocorreram em idades inferiores a 5 anos e 1 mês. No grupo dos 6 aos 8 anos foram excluídos os registos em que o peso era inferior a 10 kg ou superior a 150 kg, e os registos em que a altura era inferior a 40 cm ou superior a 200 cm (Fig. 3). No grupo dos 15 aos 17 anos foram excluídos os registos em que o peso era inferior a 20 kg ou superior a 300 kg e os registos em que a altura era inferior a 50 cm ou superior a 250 cm (Fig. 4).

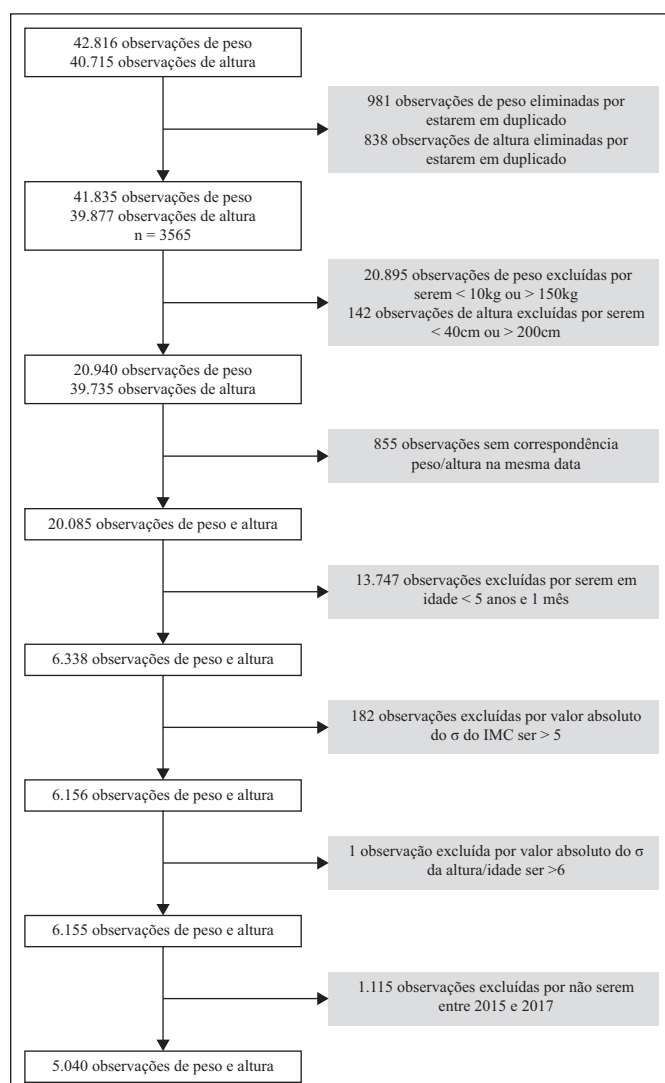


Figura 3. Fluxograma de exclusão das observações de peso e altura no grupo dos 6 aos 8 anos de idade.

Estes limites foram definidos pelos investigadores com base na plausibilidade científica de crianças com as referidas idades poderem apresentar valores de altura e peso inferiores ou superiores aos limites estabelecidos e por observação direta dos gráficos de dispersão de observações e definição de *outliers*. Valores que



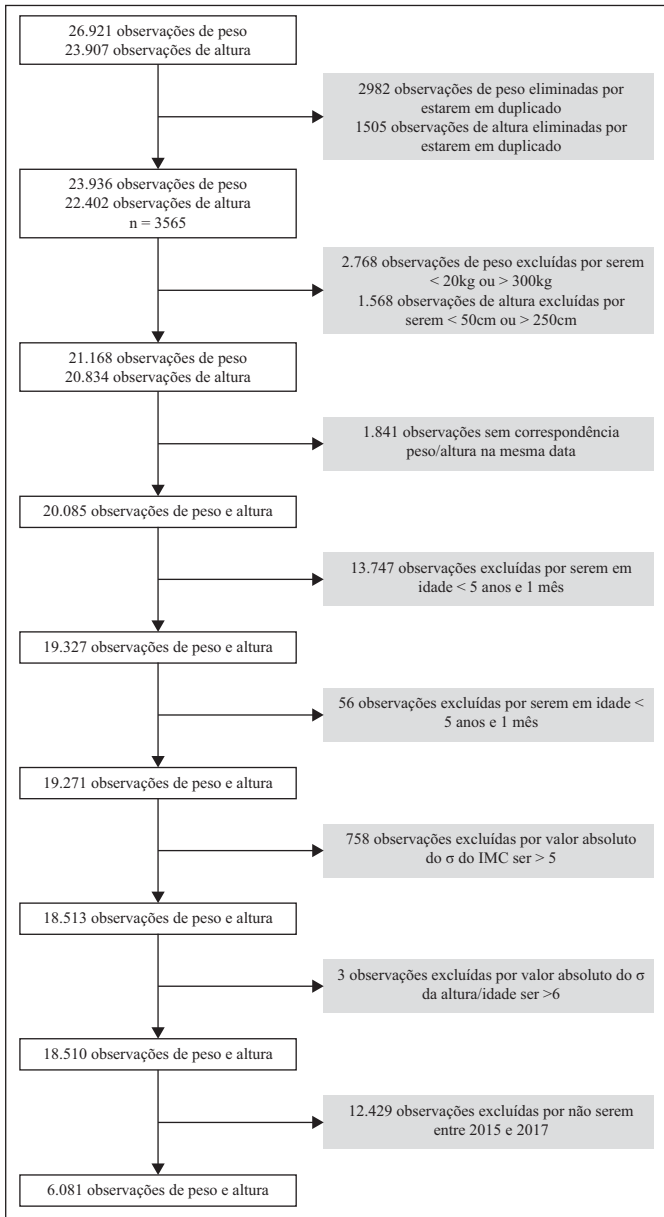


Figura 4. Fluxograma de exclusão das observações de peso e altura no grupo dos 15 aos 17 anos de idade.

não cumprissem estes critérios foram considerados como erros não sistemáticos de registo nos sistemas informáticos pelos profissionais de saúde.

O IMC em cada momento de observação foi calculado e utilizado para categorizar as observações em percentis com base nas curvas de crescimento para a população entre 5 e 19 anos da OMS (2007) e calcular o respetivo desvio padrão da observação face à normalidade para determinado sexo e idade (em meses).<sup>15</sup> Foram excluídas as observações com um desvio padrão em valor absoluto superior a 6 na relação entre a altura e respetiva idade, e superior a 5 na relação entre o IMC e a respetiva idade, à data de observação. Para cada indivíduo em estudo foi considerada para efeitos de cálculo da prevalência de pré-obesidade e obesidade a observação mais próxima da data de referência do estudo.

Durante a análise estatística, as variáveis em estudo foram caracterizadas de acordo com as medidas de tendência central e dispersão mais adequadas para as variáveis numéricas e de frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Ambos

os grupos foram categorizados com base no respetivo percentil das curvas de crescimento da OMS - normoponderal (percentil 3, 15 e 50), pré-obesidade (percentil 85) e obesidade (percentil 97)

De forma a testar a significância estatística das diferenças entre os grupos ao nível das variáveis de distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de análise de variância de um sentido (ANOVA); nas variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson para testar a independência entre grupos. No cálculo do IMC, respetivos percentis e desvios padrão foram utilizadas as macros da OMS.<sup>5</sup> O nível de significância estatística é dado por  $p < 0,01$ .

A realização do estudo teve o aval da Direção do Serviço de Endocrinologia do Hospital Pedro Hispano, das Coordenações das USF Lagoa e Oceanos, do Conselho Clínico do ACeS de Matosinhos, do Conselho de Administração da ULSM e da Comissão de Ética da ULSM.

## Resultados

O grupo de crianças com idades entre os 6 e os 8 anos (Tabela 1) era composto por 3188 indivíduos, sendo 53,3% do sexo masculino. A idade média à data das observações foi de 6,5 anos ( $\sigma = 0,99$ ); o IMC médio de todas as crianças observadas foi de 16,7 kg/m<sup>2</sup> ( $\sigma = 2,47$ ), com um peso médio de 24,5 kg ( $\sigma = 5,89$ ) e uma altura média de 120,6 cm ( $\sigma = 8,10$ ). Do total de crianças do grupo, 4,3% ( $n=136$ ) apresentava o diagnóstico clínico ativo de pré-obesidade (T83 pela ICPC-2), e 2,1% ( $n=68$ ) de obesidade (T82 pela ICPC-2).

O número médio de observações por criança durante o período compreendido entre 2015 e 2017 foi de 1,6 ( $\sigma = 0,85$ ), havendo uma diferença estatisticamente significativa ao nível do número médio de observações entre os grupos de crianças com peso normal, pré-obesidade ou obesidade, definidas de acordo com o IMC, sendo a tendência de aumento ao longo da série. De acordo com estas observações, 67,6% das crianças foram categorizadas como com peso normal, 19,0% com pré-obesidade e 13,4% com obesidade, estimando-se a prevalência de excesso de peso e obesidade em 32,4% e 13,4%, respetivamente.

Um total de 90,7% ( $n=549$ ) das crianças categorizadas com pré-obesidade com base nos registos de IMC obtidos ao nível dos CSP do concelho de Matosinhos não têm qualquer diagnóstico clínico ativo de pré-obesidade (T83 pela ICPC-2) ou obesidade (T82 pela ICPC-2) registado no seu processo clínico. O mesmo acontece com 67% ( $n=286$ ) das crianças categorizadas com obesidade. De destacar, ainda, que 26,7% ( $n=114$ ) das crianças entre os 6 e os 8 anos categorizadas com obesidade estão diagnosticadas ao nível dos CSP apenas como pré-obesidade (T83 pela ICPC-2).

O grupo de jovens com idades entre os 15 e os 17 anos (Tabela 2) era composto por 3565 indivíduos, sendo 51,1% do sexo feminino. A idade média à data das observações foi 15,1 anos ( $\sigma = 1,24$ ); o IMC médio de todos os jovens observados foi de 22,1 kg/m<sup>2</sup> ( $\sigma = 4,27$ ), com um peso médio de 60,1 kg ( $\sigma = 13,56$ ) e uma altura média de 164,7 cm ( $\sigma = 9,27$ ). Do total de jovens do grupo, 7,5% ( $n=297$ ) apresentava o diagnóstico clínico ativo de pré-obesidade (T83 pela ICPC-2), e 5,6% ( $n=198$ ) de obesidade (T82 pela ICPC-2).

O número médio de observações por indivíduo durante o período compreendido entre 2015 e 2017 foi de 1,7 ( $\sigma = 1,09$ ), havendo uma diferença estatisticamente significativa do número médio de observações entre os grupos de crianças com peso normal, pré-obesidade e obesidade, sendo a tendência de aumento ao longo da série, tal como observado no grupo entre os 6 e 8 anos de idade. De acordo com estas observações, 67,1% das crianças

Tabela 1. Principais resultados do estudo, por variável em análise e categorização ponderal para o grupo entre os 6 e os 8 anos de idade.

	TOTAL	NORMOPONDERAL	PRÉ-OBESIDADE	OBESIDADE	<i>p</i>
	(n = 3188)	p3/p15/p50 (n = 2156)	p85 (n = 605)	p97 (n = 427)	
<b>Sexo</b>					0,769*
Masculino, n (%)	1700 (53,32)	1157 (53,66)	322 (53,22)	221 (51,76)	-
Feminino, n (%)	1488 (46,68)	999 (46,34)	283 (46,78)	206 (48,24)	-
<b>Idade</b>					
Média (σ), anos	6,51 (0,99)	6,45 (0,97)	6,52 (1,05)	6,80 (1,00)	<0,01†
<b>Índice de Massa Corporal</b>					
Média (σ)	16,66 (2,47)	15,33 (1,08)	17,99 (0,81)	21,46 (2,07)	<0,01†
<b>Peso</b>					
Média (σ), kg	24,49 (5,89)	21,97 (3,47)	26,78 (4,45)	33,96 (6,41)	<0,01†
<b>Altura</b>					
Média (σ), m	120,57 (8,10)	119,36 (7,59)	121,55 (8,31)	125,27 (8,43)	<0,01†
<b>Freguesia de residência, n (%)</b>					0,390*
Matosinhos e Leça da Palmeira	772 (24,22)	506 (23,47)	166 (27,44)	100 (23,42)	-
S. Mamede Infesta e Senhora da Hora	778 (24,40)	539 (25,00)	141 (23,31)	98 (22,95)	-
Perafita, Lavra e Santa Cruz do Bispo	485 (15,21)	316 (14,66)	96 (15,87)	73 (17,10)	-
Custóias, Leça do Balio e Guifões	725 (22,74)	492 (22,82)	132 (21,82)	101 (23,65)	-
Outra	428 (13,43)	303 (14,05)	70 (11,57)	55 (12,88)	-
<b>ICPC-2, n (%)</b>					<0,01*
Normal	2984 (93,60)	2149 (99,68)	549 (90,74)	286 (66,98)	-
Pré-obesidade (T83)	136 (4,27)	1 (0,05)	21 (3,47)	114 (26,70)	-
Obesidade (T82)	68 (2,13)	6 (0,28)	35 (5,79)	27 (6,32)	-
<b>Número de observações</b>					
Média (σ), anos	1,58 (0,85)	1,52 (0,77)	1,58 (0,88)	1,90 (1,12)	<0,01†
<b>Prevalência 2015-17, 100 indivíduos</b>					
Total	-	-	18,98	13,39	
Masculino	-	-	18,94	13,00	
Feminino	-	-	19,02	13,84	
Matosinhos e Leça da Palmeira	-	-	21,50	12,95	
S. Mamede Infesta e Senhora da Hora	-	-	18,12	12,60	
Perafita, Lavra e Santa Cruz do Bispo	-	-	19,79	15,05	
Custóias, Leça do Balio e Guifões	-	-	18,21	13,93	
Outra	-	-	16,36	12,85	

Notas: \* calculado utilizando o teste de independência qui-quadrado de Pearson; † calculado utilizando o teste de análise de variância de um sentido (ANOVA).

foram categorizadas com peso normal, 21,8% com pré-obesidade e 11,1% com obesidade, estimando-se a prevalência de excesso de peso e obesidade neste grupo em 32,9% e 11,1%, respetivamente.

Estima-se ainda que haja diferenças estatisticamente significativas entre sexos e freguesias de residência ao nível da prevalência de pré-obesidade e obesidade na população utilizadora dos CSP do concelho de Matosinhos. Dos indivíduos categorizados com pré-obesidade, 56,8% eram do sexo feminino e 51,5% dos indivíduos categorizados com obesidade eram do sexo masculino ( $p < 0,01$ ). Também do conjunto das freguesias de residência dos indivíduos categorizados com obesidade destaca-se Custóias, Leça do Balio e Guifões como a freguesia com maior proporção de obesidade (28,5%) e São Mamede de Infesta e Senhora da Hora como a freguesia com menor proporção de obesidade (18,9%) ( $p < 0,01$ ).

Uma percentagem de 76,6% (n=594) dos jovens categorizadas com pré-obesidade e 36,6% (n=145) dos jovens categorizados com obesidade, com base nos registos de IMC feitos ao nível dos CSP do concelho de Matosinhos, não têm qualquer diagnóstico de pré-obesidade (T83 pela ICPC-2) ou obesidade (T82 pela ICPC-2) no seu processo clínico, respetivamente. De destacar ainda que 48,5% (n=192) dos jovens entre 15 e 17 anos categorizados com obesidade estão diagnosticados ao nível dos CSP do concelho de Matosinhos apenas com pré-obesidade.

## Discussão

A prevalência de excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) com base nos registos do IMC no grupo dos 6 aos 8 anos foi de

Tabela 2. Principais resultados do estudo, por variável em análise e categorização ponderal para o grupo entre os 15 e os 17 anos de idade.

	TOTAL	NORMOPONDERAL	PRÉ-OBESIDADE	OBESIDADE	<i>p</i>
	(n = 3565)	p3/p15/p50 (n = 2393)	p85 (n = 776)	p97 (n = 396)	
<b>Sexo</b>					<0,01*
Masculino, n (%)	1745 (48,95)	1206 (50,40)	335 (43,17)	204 (51,52)	-
Feminino, n (%)	1820 (51,05)	1187 (49,60)	441 (56,83)	192 (48,48)	-
<b>Idade</b>					
Média (σ), anos	15,07 (1,24)	15,14 (1,22)	14,89 (1,24)	14,93 (1,34)	<0,01†
<b>Índice de Massa Corporal</b>					
Média (σ)	22,09 (4,27)	19,78 (2,01)	24,86 (1,70)	30,67 (3,58)	<0,01†
<b>Peso</b>					
Média (σ), kg	60,12 (13,56)	54,02 (8,47)	67,11 (9,18)	83,31 (14,11)	<0,01†
<b>Altura</b>					
Média (σ), m	164,66 (9,27)	164,92 (9,12)	163,96 (9,35)	164,47 (9,95)	0,039†
<b>Freguesia de residência, n (%)</b>					<0,01*
Matosinhos e Leça da Palmeira	872 (24,46)	579 (24,20)	197 (25,39)	96 (24,24)	-
S. Mamede Infesta e Senhora da Hora	904 (25,36)	639 (26,70)	190 (24,48)	75 (18,94)	-
Perafita, Lavra e Santa Cruz do Bispo	562 (15,76)	337 (14,08)	148 (19,07)	77 (19,44)	-
Custóias, Leça do Balio e Guifões	866 (24,29)	585 (24,45)	168 (21,65)	113 (28,54)	-
Outra	361 (10,13)	253 (10,57)	73 (9,41)	35 (8,84)	-
<b>ICPC-2, n (%)</b>					<0,01*
Normal	3100 (86,96)	2361 (98,66)	594 (76,55)	145 (36,62)	-
Pré-obesidade (T83)	297 (7,49)	10 (0,42)	65 (8,38)	192 (48,48)	-
Obesidade (T82)	198 (5,55)	22 (0,92)	117 (15,08)	59 (14,90)	-
<b>Número de observações</b>					
Média (σ), anos	1,71 (1,09)	1,60 (0,84)	1,78 (1,23)	2,21 (1,77)	<0,01†
<b>Prevalência 2015-17, 100 indivíduos</b>					
Total	-	-	21,77	11,11	
Masculino	-	-	19,20	11,70	
Feminino	-	-	24,23	10,55	
Matosinhos e Leça da Palmeira	-	-	22,60	11,01	
S. Mamede Infesta e Senhora da Hora	-	-	21,02	8,30	
Perafita, Lavra e Santa Cruz do Bispo	-	-	26,33	13,70	
Custóias, Leça do Balio e Guifões	-	-	19,40	13,05	
Outra	-	-	20,22	9,70	

Notas: \* calculado utilizando o teste de independência qui-quadrado de Pearson; † calculado utilizando o teste de análise de variância de um sentido (ANOVA).

32,4%, superior à prevalência nacional (30,7%) mas inferior à da região Norte (33,9%) de acordo com os resultados do projeto COSI.<sup>11</sup> Já no grupo dos 15 aos 17 anos, a prevalência foi de 32,9%, igualmente superior à prevalência nacional (31,7%) e da região Norte (32,4%), de 2008, ainda que a faixa etária neste último estudo incluía apenas uma fração das idades aqui analisadas (10 aos 18 anos).<sup>13</sup>

Em relação à prevalência de obesidade, no grupo dos 6 aos 8 anos, esta foi de 13,4%, superior à prevalência nacional (11,7%), mas praticamente sobreponível à estimada para a região Norte pelo projeto COSI (13,3%). No grupo dos 15 aos 17 anos, a prevalência de obesidade foi de 11,1%, também superior à prevalência nacional (9,9%) e da região Norte (9,8%) apontadas em 2008.<sup>11,13</sup>

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ao

nível da prevalência de pré-obesidade e obesidade entre sexos no grupo dos 15 aos 17 anos de idade, onde 56,8% dos indivíduos com pré-obesidade eram do sexo feminino e 51,5% dos indivíduos com obesidade eram do sexo masculino ( $p < 0,01$ ), em concordância com os estudos anteriores.<sup>11,13</sup>

Das crianças com obesidade, verificou-se que a maioria (28,5%) residia na freguesia de Custóias, Leça do Balio e Guifões, em comparação com 18,9% que residia na freguesia de São Mamede de Infesta e Senhora da Hora. Contudo, a maior prevalência de excesso de peso nas crianças frequentadoras dos CSP residentes na respetiva freguesia verificou-se na freguesia de Perafita, Lavra e Santa Cruz do Bispo, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Este achado poderá estar relacionado com características sociode-

mográficas inerentes à freguesia, nomeadamente, uma menor escolaridade<sup>16</sup> e uma possível maior privação socioeconómica, tal como tem sido descrito noutros estudos,<sup>12</sup> embora tal inferência requiera estudos adicionais.

A prevalência de obesidade infantil nos grupos em estudo do ACeS de Matosinhos foi muito superior aos resultados do estudo realizado pela Unidade de Saúde Pública de Matosinhos, onde a prevalência de obesidade dos 5 aos 9 anos foi de 3,5% e dos 15 aos 18 anos de 4,9%.<sup>14</sup> Tal é explicado pelos resultados apresentados, nomeadamente no grupo dos 6 aos 8 anos de idade, onde 90,7% das crianças com pré-obesidade não apresentavam o respetivo diagnóstico clínico ativo codificado (T83), o mesmo acontecendo com 67% das crianças com obesidade (T82). Ademais, 26,6% das crianças com obesidade nesta faixa etária estão erroneamente diagnosticadas como tendo pré-obesidade (T83). O mesmo se verifica nos jovens dos 15 aos 18 anos, ainda que de forma menos expressiva, onde 76,6% e 36,6% dos jovens com pré-obesidade e obesidade, respetivamente, não apresentavam o respetivo diagnóstico clínico ativo codificado. Parece ser identificável, de forma clara e inequívoca, uma subcodificação dos problemas de pré-obesidade (T83) e obesidade (T82) ao nível dos CSP do concelho de Matosinhos, mais expressiva na pré-obesidade e nas crianças mais jovens. Do ponto de vista dos serviços de saúde, estes dados podem dever-se a omissões na codificação, uma subvalorização dos problemas de saúde relacionados com o peso excessivo nas crianças ou dificuldades no estabelecimento do diagnóstico, incluindo desconhecimento dos critérios diagnósticos com base nas curvas de crescimento da OMS e/ou aplicação errónea dos critérios de diagnóstico do adulto à criança.<sup>1</sup> Culturalmente, é frequentemente assumido como normal a pré-obesidade na infância, assumindo-se como uma fase transitória do desenvolvimento estaturoponderal da criança, o que poderá justificar a subcodificação do diagnóstico de pré-obesidade em ambas as faixas etárias. Por outro lado, o facto da subcodificação de diagnósticos de excesso de peso ser menos acentuada no grupo com 15 a 17 anos poderá justificar-se pela aproximação dos valores do IMC aos do adulto – e consequentemente dos critérios diagnósticos – sendo um problema de saúde mais facilmente reconhecível pelos profissionais de saúde, assim como por uma maior auto e heteroperceção do excesso de peso como um problema de saúde na população em geral.

Esta subcodificação de diagnósticos de excesso de peso na infância inviabiliza a realização de estudos de maior envergadura com base nos registos clínicos eletrónicos a nível dos CSP, assim como a vigilância de saúde pública realizada aos mais diversos níveis. O não reconhecimento deste problema de saúde, por sua vez, poderá conduzir a atrasos na implementação de medidas corretivas adequadas, perpetuando ou agravando um problema instalado e com possível repercussão na vida adulta. Algumas estratégias poderiam passar pela codificação automática do problema de saúde no SCLínico CSP<sup>®</sup> após introdução dos dados antropométricos das crianças, à semelhança do que acontece atualmente para o adulto nesta mesma plataforma, a par da formação dos profissionais de saúde quanto aos critérios de diagnóstico de pré-obesidade e obesidade em idade pediátrica.

De referir que, em ambos os grupos etários, se verificou uma diferença estatisticamente significativa no número médio de observações entre os grupos de crianças com peso normal, pré-obesidade e obesidade definidos de acordo com o IMC. Isto reflete uma vigilância mais regular da evolução do IMC nas crianças com excesso de peso, podendo traduzir, em muitos destes casos, um adequado reconhecimento deste problema de saúde pelos médicos de família, apesar de não codificado no processo clínico da criança

ou jovem. Outra justificação poderá ser o facto de as crianças e jovens com excesso de peso apresentarem outras comorbilidades que requerem vigilância mais apertada ou ocasionam mais procura de cuidados de saúde, contribuindo assim para a existência de um maior número de observações e contactos com os CSP.

Um dos aspetos mais positivos do estudo foi definir as suas variáveis com base em registos eletrónicos parametrizados preenchidos por profissionais de saúde e fazer uso de resultados analíticos de exames obtidos através de instrumentos já validados e calibrados, ao invés de aplicar ou requerer o preenchimento de questionários, diminuindo assim os viés de resposta dos participantes (memória e desejabilidade social, por exemplo), os erros de classificação diferencial (que contribuiriam para a sobrestima da força da associação) e os viés de informação por parte dos observadores. Isto só é possível devido ao grande esforço que foi feito ao longo das últimas duas décadas para melhorar os registos clínicos eletrónicos dos doentes, permitindo-nos, no presente, fazer análises sem colocar em causa a validade interna do estudo.

Contudo, o facto de terem sido utilizadas bases de dados clínicas e administrativas como fonte de informação constitui uma importante limitação do presente estudo constituindo um viés de seleção do mesmo: limita a informação recolhida ao grupo de pessoas que faz um uso efetivo dos serviços; sub-representa minorias ou comunidades com maior dificuldade de acesso aos cuidados de saúde; e não considera as crianças que não estão inscritas nem frequentam os CSP do concelho de Matosinhos. A utilização destas bases de dados introduz ainda um maior número de erros não sistemáticos no estudo relacionados com a qualidade do registo e a possibilidade de haver uma variabilidade não caracterizável de critérios de diagnóstico em função do observador; e limita a investigação ao estudo das variáveis para as quais existe informação disponível, deixando de fora outras igualmente relevantes como o nível socioeconómico, os níveis de prática de atividade física, os hábitos alimentares, a etnia e o nível de literacia sobre o assunto.<sup>7-9,11</sup> Futuros estudos deverão continuar a procurar ajustar os seus resultados a estas variáveis, de forma a perceber em que extensão as mesmas explicam as diferenças entre as estimativas e os valores reais de prevalência de excesso de peso e obesidade.

Uma vez que a seleção de casos foi realizada com base em indivíduos que recorrem aos serviços de saúde, é possível afirmar que o presente estudo não considerou os indivíduos com excesso de peso que nunca foram observados, não inscritos ou que não frequentaram os CSP do concelho de Matosinhos entre 2015 e 2017, sendo este facto responsável por uma redução de magnitude incerta da validade externa do estudo. Por outro lado, o facto de muitas crianças e jovens normoponderais e saudáveis não frequentarem os serviços de saúde de forma regular pode ter contribuído para sobrestimar os achados do estudo. É opinião dos autores que, apesar da magnitude do desvio ser incerto, ele tende para um equilíbrio que favorece a validade dos achados.

Independentemente da significância de alguns dos resultados desta investigação, persiste a necessidade de melhor caracterizar o perfil de excesso de peso e obesidade de indivíduos com idades entre 6 e 8 anos e 15 e 17 anos. Estudos prospetivos ou retrospectivos poderão criar mais conhecimento nesta área e complementar o contributo que os resultados da presente investigação já deram para o conhecimento deste problema, nomeadamente, estudos que expandam o número de variáveis em análise (englobando as demais associações conhecidas no modelo causal da doença e seus determinantes), que aumentem a representatividade das amostras ou grupos em estudo escolhidas face à população-alvo (aumentando a validade externa das conclusões) e façam uma medição direta

e sistematizada das variáveis peso e altura, durante um período de acompanhamento mais longo e num contexto mais comunitário do que os CSP (por exemplo, o meio escolar).

### Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

### Ethical Disclosures

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

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

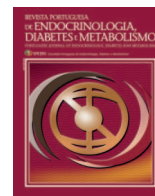
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

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

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

### References / Referências

- World Health Organization. Obesity and overweight. [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Aggarwal B, Jain V. Obesity in children: definition, etiology and approach. *Indian J Pediatr.* 2018; 85:463-71. doi: 10.1007/s12098-017-2531-x.
- Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa Assunto: Programa Nacional de Combate à Obesidade No: 03/DGCG. 2005. [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- Afonso AD. Direção-Geral da Saúde Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil. 2013. [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
- World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years). [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: [https://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](https://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/).
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85:660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497.
- Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK, Shebrain S, Soares N, Eke R, et al. Pediatric obesity: Current concepts. *Dis Mon.* 2018; 64:98-156. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.12.001.
- Lissner L, Wijnhoven TM, Mehlig K, Sjöberg A, Kunesova M, Yngve A, et al. Socioeconomic inequalities in childhood overweight: heterogeneity across five countries in the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI-2008). *Int J Obesity.* 2016; 40:796-802. doi: 10.1038/ijo.2016.12.
- Manios Y, Androutsos O, Katsarou C, Vampouli EA, Kulaga Z, Gurtzowska B, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of overweight and obesity in a large Pan-European cohort of preschool children and their families: The ToyBox-study. *Nutrition.* 2018; 55-56:192-8. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.007.
- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390:2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal – Relatório 2016 - INSA. [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-portugal-relatorio-2016/>.
- Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional Atividade Física IAN-AF 2015-2016: Relatório de resultados [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: [https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados\\_0.pdf](https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados_0.pdf).
- Sardinha LB, Santos R, Vale S, Silva AM, Ferreira JP, Raimundo AM, et al. Prevalence of overweight and obesity among Portuguese youth: A study in a representative sample of 10-18-year-old children and adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2011; 6: e124-8. doi: 10.3109/17477166.2010.490263.
- Unidade de Saúde Pública de Matosinhos. Diagnóstico de Saúde. Matosinhos: USPM; 2016.
- World Health Organization. WHO Anthro Survey Analyser and other tools. [consultado 12 maio 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
- Portal do Instituto Nacional de Estatística. [consultado 11 maio 2019]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0006350&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0006350&contexto=bd&selTab=tab2).



Artigo Original

## Fatores de Risco Cardiovasculares, Autoimunidade e Insulinorresistência na Doença de Graves



Cátia Tomás Ferreira<sup>a,\*</sup>, Celestino Neves<sup>b</sup>, João Sérgio Neves<sup>c</sup>, Sofia Castro Oliveira<sup>d</sup>, Oksana Sokhatska<sup>e</sup>, Miguel Pereira<sup>f</sup>, Ana Oliveira<sup>g</sup>, José Luís Medina<sup>h</sup>, Luís Delgado<sup>i</sup>, Davide Carvalho<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Departamento de Medicina; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Universidade do Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João; Instituto de Investigação em Saúde, Porto, Portugal.

<sup>c</sup> Departamento de Cirurgia e Fisiologia; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>d</sup> Departamento de Medicina; Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>e</sup> Departamento de Patologia; Serviço e Laboratório de Imunologia / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>f</sup> Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>g</sup> Departamento de Medicina / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>h</sup> Departamento de Patologia / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-03-25

Accepted/Aceite: 2019-09-15

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com

CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Autoimunidade;

Doença de Graves;

Doenças Cardiovasculares;

Fatores de Risco;

Insulinorresistência.

### R E S U M O

**Introdução:** A doença de Graves é uma doença autoimune e a principal causa de hipertireoidismo, com grande influência multissistêmica. O nosso objetivo foi avaliar as inter-relações entre fatores de risco cardiovascular, autoimunidade e insulinorresistência na doença de Graves.

**Métodos:** Avaliamos a T3L, T4L, TSH, anticorpos antirreceptor TSH (TRAb), anticorpos antitiroglobulina e antitiroperoxidase, volume tiroideu (VT), IMC, glicose, HbA1c, HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*), colesterol total, HDL e LDL colesterol, triglicérides, apoB, apoA1, lipoproteína (a), proteína C reativa, ácido fólico e vitamina B12 em 85 doentes com doença de Graves, definida por valores de TSH < 0,35 µUI/mL, T3L > 3,71 pg/mL e/ ou T4L > 1,48 ng/dL e TRAb > 1,8 U/L. Os doentes foram divididos em subgrupos de acordo a terapêutica realizada: compararam-se os doentes submetidos a terapêuticas definitivas [cirurgia (27,1%) *versus* iodo 131 (10,5%)] e doentes tratados com antitiroideus [em remissão (42,4%) *versus* em tratamento atual com antitiroideus (20%)]; e de acordo com o perfil de autoimunidade [TRAb positivos (9,4%) ou TRAb negativos (81,2%)]. Numa segunda abordagem, classificou-se a amostra em doença ativa [com TRAb positivos e/ou tratamento atual com antitiroideus (27,1%)] e sem doença ativa [com TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroideus, podendo previamente ter sido submetidos a cirurgia ou iodo 131 (64,7%)]. Para a análise estatística foram realizados testes-t, testes de Mann-Whitney e correlações de Pearson.

**Resultados:** A média de idade da população estudada foi 52,9 ± 13,0 anos com 89,4% doentes do sexo feminino. O subgrupo TRAb positivo apresentou uma correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,8; p=0,010$ ). Comparativamente ao subgrupo em remissão, no grupo em tratamento com antitiroideus verificou-se um VT superior (20,7 ± 9,9 vs 15,4 ± 7,7 mL;  $p=0,048$ ), bem como os níveis de tiroglobulina [45,9 (18,4-59,4) vs 7,5 (1,3-16,2) ng/mL;  $p=0,001$ ] e menores níveis de TSH [0,7 (0,4-1,4) vs 2,7 (1,1-2,9) µUI/mL;  $p=0,002$ ]. No grupo em tratamento com antitiroideus verificou-se uma correlação positiva entre o VT e a apoB ( $r=0,9; p=0,034$ ) e entre a TSH e PCR ( $r=0,6; p=0,034$ ). O VT e a HbA1c correlacionaram-se positivamente no subgrupo em remissão ( $r=0,4; p=0,023$ ).

**Conclusão:** As inter-relações encontradas entre autoimunidade, insulinorresistência, inflamação e perfil lipídico poderão contribuir para o risco cardiovascular na doença de Graves.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [catiaftmf@gmail.com](mailto:catiaftmf@gmail.com) (Cátia Tomás Ferreira)

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

<https://doi.org/10.26497/ao190010>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Keywords:**

Cardiovascular Diseases;  
Graves Disease;  
Insulin Resistance;  
Risk Factors.

## Cardiovascular Risk factors, Autoimmunity and Insulin Resistance in Graves' disease

### A B S T R A C T

**Introduction:** Graves' disease is an autoimmune disease accounting for the majority of hyperthyroidism cases, with a multisystemic influence. Our aim was to assess the interrelationships between cardiovascular risk factors, autoimmunity and insulin resistance in Graves' disease.

**Material and Methods:** We measured free T3 (FT3), free T4 (FT4), TSH, thyrotropin receptor antibodies (TRAb), anti-thyroglobulin and anti-TPO antibodies, thyroid volume (TV), BMI, glucose, HbA1c, HOMA-IR (homeostatic model assessment for insulin resistance), levels of total cholesterol, HDL, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B, apoA1, lipoprotein(a), CRP (C-reactive protein), folic acid, B12 vitamin in 85 patients with Graves' disease, defined by TSH<0.35 µUI/mL, T3L>3.71 pg/mL and/ or T4L>1.48 ng/dL and TRAb>1.8 U/L. Patients were divided in subgroups according to performed treatment: we compared patients with definitive treatment [surgery (27.1%) versus iodine 131 (10.5%)] and patients treated with antithyroid drugs [in remission (42.4%) versus in treatment with anti-thyroid drugs (20%)]; and according to autoimmunity profile [positive TRAb (9.4%) or negative TRAb (81.2%)]. Then we divided patients in active disease [positive TRAb and/or in treatment with anti-thyroid drugs (27,1%)] and non-active disease [negative TRAb and not actually in treatment with anti-thyroid drugs, and may be previously treated with surgery or Iodo 131 (64,7%)]. Pearson correlation, t-test and Mann-Whitney test were performed for statistical analysis.

**Results:** The mean age of the population was 52.9±13.0 years with 89.4% female patients. Regarding TRAbs subgroups there was a positive correlation between TSH and PCR ( $r=0.8, p=0.010$ ) in positive TRAb subgroup. Comparing with the remission subgroup, significantly higher TV (20.7±9.9 vs 15.4±7.7 mL,  $p=0.048$ ) and thyroglobulin [45.9 (18.4-59.4) vs 7.5 (1.3-16.2) ng/mL,  $p=0.001$ ] and significantly lower TSH [0.7 (0.4-1.4) vs 2.7 (1.1-2.9) µUI/mL,  $p=0.002$ ] were found in patients currently treated with antithyroid drugs. There was a positive correlation between TV and apoB ( $r=0.9, p=0.034$ ) and between TSH and PCR ( $r=0.6, p=0.034$ ) in currently treated subgroup. TV and HbA1c ( $r=0.4, p=0.023$ ) were positively correlated in remission subgroup.

**Conclusion:** The interrelationships found between autoimmunity, insulin resistance, inflammation and lipid profile may contribute to the cardiovascular risk in Graves' disease.

## Introdução

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune multifatorial e com predisposição genética,<sup>1-3</sup> que afeta cerca de 2% das mulheres e 0,2% dos homens, principalmente entre os 20 e os 50 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade.<sup>4</sup> A DG é caracterizada pela presença de hipertiroidismo, bócio difuso, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial.<sup>2,4,5</sup> A DG é responsável por 60%-80% dos casos de hipertiroidismo.<sup>4,5</sup>

A autoimunidade tiroideia existente advém da ativação de células T e B<sup>5,6</sup> com produção de anticorpos dirigidos contra a tiroglobulina (Tg), a peroxidase tiroideia (TPO) e o recetor da TSH.<sup>1</sup>

Os anticorpos antirreceptor da tirotrófina (TRAb) mimetizam a ação da TSH ativando o seu recetor, traduzindo-se num hipertiroidismo característico, com aumento da produção e secreção desregulada de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4)<sup>7</sup> e um crescimento difuso da tiróide – bócio.<sup>5,8,9</sup>

O excesso de hormonas tiroideias afeta vários órgãos, interferindo com a atividade do sistema nervoso simpático,<sup>4</sup> aumentando a termogénese tecidual e a taxa metabólica basal e reduzindo a tolerância à glicose, alterando os níveis séricos de colesterol e a resistência vascular sistémica,<sup>10-13</sup> resultando num aumento do risco e mortalidade cardiovascular.<sup>14-16</sup> O hipertiroidismo não tratado poderá resultar em perda de peso, osteoporose, fraturas, fibrilhação auricular, eventos embólicos e disfunção cardiovascular.<sup>5</sup>

Os fatores ambientais como a exposição ao iodo ou ao tabaco, infeções e stresse estão frequentemente implicados na patogénese da DG.<sup>3</sup> Adicionalmente, foram identificados vários genes potencialmente envolvidos na patogénese da DG,<sup>3</sup> nomeadamente codificantes do recetor da TSH e de proteínas envolvidas na sinalização dos linfócitos B e T, favorecendo a produção de vários

imunomediadores, como a IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,<sup>17</sup> INF- $\gamma$  e de várias moléculas de adesão como o CD54 e reguladoras como o CD40, além do MHC classe II.<sup>18</sup>

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas e bioquímicas da doença.<sup>17,19</sup> A subsequente medição dos níveis séricos de TRAb, altamente sensíveis e específicos,<sup>20,21</sup> permite-nos fazer o diagnóstico diferencial entre esta patologia e outras causas de hipertiroidismo. Pode-se ainda proceder à ecografia e à cintigrafia, visualizando-se um bócio difuso e captação de iodo radioativo difusamente aumentada, confirmando o diagnóstico de DG.<sup>5,9,19</sup> Geralmente, nos doentes com esta patologia também se encontram anticorpos anti-Tg e anti-TPO,<sup>9</sup> refletindo a ativação imune da doença.

O tratamento ideal deverá restaurar a normal função tiroideia, evitar a recorrência do hipertiroidismo, prevenir o desenvolvimento de hipotiroidismo e prevenir o aparecimento e a progressão de orbitopatia de Graves.<sup>2</sup> Apesar de nenhum tratamento atual cumprir todos estes critérios, existem diversas opções terapêuticas,<sup>5</sup> como os antitiroideos do grupo das tionamidas, a radiação ionizante ou a tiroidectomia. A abordagem terapêutica do hipertiroidismo da DG consiste no controlo sintomático com betabloqueadores e na redução da síntese de hormonas tiroideias através da administração de tionamidas, iodo radioativo ou cirurgia.<sup>5,6,22</sup> A decisão do tratamento a instituir depende de características clínicas, disponibilidade local, preferências do doente e contraindicações.<sup>5,22</sup>

Os níveis de TRAb são um marcador útil para determinar a probabilidade de remissão a longo prazo após utilização de fármacos antitiroideos.<sup>22,26</sup> Os níveis de anticorpos anti-TPO tendem a persistir mesmo após sucesso terapêutico, podendo ser um indicador independente de remissão a longo prazo.<sup>27</sup>

A previsão do *outcome* clínico da DG é importante para minimizar a taxa de recorrência e os efeitos adversos associados à

terapêutica com antitiroídeos, bem como para a melhor seleção de doentes para terapêuticas ablativas.<sup>5,22</sup> Com este estudo pretende-se avaliar as inter-relações entre fatores de risco cardiovascular, autoimunidade e insulinoresistência na DG.

## Material e Métodos

Este estudo transversal retrospectivo inclui 85 doentes com DG seguidos em Consulta Externa de Endocrinologia no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) no Porto entre 2007 e 2018. Consideramos com DG os doentes que tinham, antes de tratados, valores plasmáticos de TSH inferiores a 0,35 µUI/mL, T3 livre (T3L) superior a 3,71 pg/mL e/ou T4 livre (T4L) superior a 1,48 ng/dL e TRAb superiores a 1,8 U/L. O volume da tiroide (VT) foi calculado pela soma das dimensões de cada lobo, dado pela fórmula:  $V(\text{mL}) = [(0,479 \times d \times w \times l \text{ (cm)}) + (0,479 \times d \times w \times l \text{ (cm)})]$ , sendo *d* a profundidade, *w* a largura e *l* o comprimento do lobo, medidos ecograficamente. Foi utilizada a ecografia disponível mais recente, exceto nos doentes tireoidectomizados, em que foi utilizada a ecografia realizada previamente à cirurgia. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos com DG seguidos em consulta de endocrinologia do CHUSJ. Na data desta avaliação os doentes poderiam encontrar-se em hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo. Foram excluídos doentes com neoplasias ou doenças hematológicas, com doenças infecciosas, com diabetes *mellitus* aquando do diagnóstico da doença, com insuficiência renal, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, orbitopatia tratada com ciclos de corticoides, grávidas e doentes a realizar fármacos que possam influenciar os resultados analíticos deste estudo (antidiabéticos orais, insulina, antidiabéticos, anticoncepcionais orais, terapia hormonal de substituição, glicocorticóides, suplementos de ácido fólico ou vitamina B12). Antes de iniciado, este estudo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Foram avaliados os seguintes parâmetros, obtidos através da consulta dos estudos analíticos disponíveis mais recentes de cada doente: índice de massa corporal (IMC), função tiroideia (T3L, T4L, TSH), tiroglobulina, parâmetros de autoimunidade (TRAb, anti-Tg, anti-TPO), o perfil lipídico [colesterol total (CT), colesterol *low density lipoprotein* (LDL), colesterol *high density lipoprotein* (HDL), triglicérides, apolipoproteína A1 (apoA1), apolipoproteína B (apoB), lipoproteína (a) (Lp[a])], glicose e insulina em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*); ácido fólico e a vitamina B12 (B12), proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade e volume da tiroide.

Além do estudo do total da amostra de doentes, foi feita uma divisão em subgrupos. Numa primeira abordagem, os doentes foram divididos de acordo com a terapêutica utilizada: foram comparados os doentes submetidos a terapêuticas definitivas [tireoidectomia total (n=23) *versus* iodo 131 (n=9)] e foram comparados os doentes previamente tratados com antitiroídeos [em remissão da DG (n=36) *versus* em tratamento atual com antitiroídeos (n=17)]. Os doentes com níveis de TRAb disponíveis foram também divididos de acordo com o perfil de autoimunidade (n=77): o subgrupo TRAb positivo inclui doentes com valores de TRAb superiores a 1,8 U/L (n=8) e o subgrupo TRAb negativo inclui doentes com valores de TRAb iguais ou inferiores a 1,8 U/L (n=69). Numa segunda abordagem, foi feita uma divisão do total de doentes em: doença ativa [TRAb positivos e/ou tratamento atual com antitiroídeos (n=23)] e doença não ativa [TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroídeos, podendo previamente ter sido submetidos a cirurgia ou Iodo 131 (n=55)]. A remissão da doença após terapêutica com antitiroídeos foi definida pelo eutireoidismo bioquímico durante pelo menos 12 meses, após 1

ciclo de tratamento de 12-18 meses com antitiroídeos.

A análise estatística baseou-se numa comparação entre estes subgrupos, bem como no estudo de correlações no grupo total e nos subgrupos separadamente. Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%. Além disso, foram utilizadas correlações de Pearson. Consideraram-se estatisticamente significativos os resultados com  $p < 0,05$ .

## Resultados

No grupo total, a média de idade foi 52,9±13,0 anos, com um predomínio do sexo feminino (89,4%). O IMC médio foi de 25,5±4,5 kg/m<sup>2</sup>. Relativamente à função tiroideia, obteve-se uma mediana de T3L de 2,8 (2,4-3,0) pg/mL, de T4L de 1,1 (1,0-1,2) ng/dL e de TSH de 1,5 (0,7-2,8) µUI/mL. Quanto à autoimunidade, a mediana de TRAb foi de 0,6 (0,5-1,2) U/L, anti-TPO de 46,8 (5,1-367,8) U/L e anti-Tg de 6,6 (1,6-40,7) U/L. As restantes

Tabela 1. Caracterização da amostra no momento atual de avaliação (n=85).

Grupo Total (n=85)	
Idade (anos)	52,9±13,0
Sexo [n(%)]	
• Feminino	76 (89,4%)
• Masculino	9 (10,6%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,5±4,5
TSH (µUI/mL)	1,5 (0,7-2,8)
T3L (pg/mL)	2,8 (2,4-3,0)
T4L (ng/dL)	1,1 (1,0-1,2)
Tiroglobulina (ng/mL)	26,7 (0,6-23,4)
TRAb (U/L)	0,6 (0,5-1,2)
Anticorpos anti-TPO (IU/L)	46,8 (5,1-367,8)
Anticorpos anti-Tg (U/L)	6,6 (1,6-40,7)
Colesterol total (mg/dL)	193,4±37,9
Colesterol LDL (mg/dL)	115,6±30,3
Colesterol HDL (mg/dL)	59,2±14,4
Triglicérides (mg/dL)	95,7±45,1
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	147,1±51,1
Apolipoproteína B (mg/dL)	94,0±19,7
Lipoproteína (a) (mg/dL)	33,0±28,6
Proteína C reativa (mg/L)	1,7 (0,8-4,0)
Ácido fólico (ng/mL)	7,0±3,2
Vitamina B12 (pg/mL)	400,2±126,3
Glicose em jejum (mg/dL)	96,7±29,9
Insulina em jejum (µUI/mL)	6,2 (4,3-9,6)
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,3±0,9
HOMA-IR	1,4 (0,9-2,1)
Hemoglobina A1c (%)	5,5 (5,3-5,8)
Volume da tiroide (mL)	19,6±15,7

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiorperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.



características do grupo estão descritas na [Tabela 1](#).

Relativamente aos subgrupos por autoimunidade, no subgrupo TRAb negativo a mediana de TRAb foi de 0,5 (0,5-1,0) U/L, enquanto que no TRAb positivo foi de 5,5 (3,3-18,7) U/L. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade, distribuição por sexo, IMC, níveis de CT, LDL, HDL e de triglicérides, apoA1, apoB, PCR, Lp(a), ácido fólico e B12, bem como nos níveis de T3L, T4L, TSH, glicose em jejum, insulina em jejum,

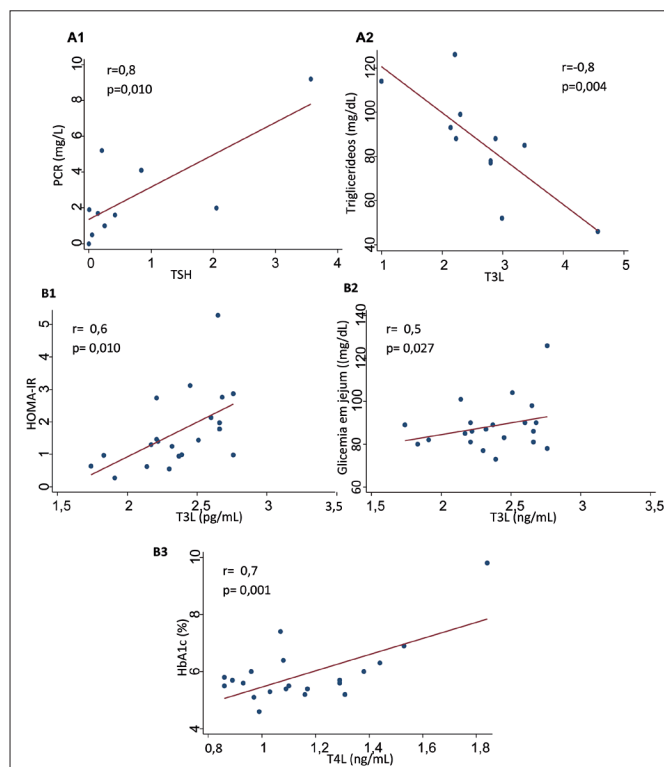
**Tabela 2.** Descrição dos subgrupos por autoimunidade TRAb e comparação entre os subgrupos TRAb positivo e TRAb negativo.

	TRAb Negativos (n=69)	TRAb Positivos (n=8)	Valor de p
<b>Idade (anos)</b>	52,8±12,8	58,4±16,6	0,26
<b>Sexo [n(%)]</b>			
• Feminino	61 (88,4%)	7 (87,5%)	0,94
• Masculino	8 (11,6%)	1 (12,5%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5±4,6	26,4±4,8	0,58
<b>TSH (μUI/mL)</b>	1,5 (0,7-2,7)	2,3 (0,3-6,3)	0,55
<b>T3L (pg/mL)</b>	2,8 (2,4-3,0)	2,5 (2,2-3,1)	0,58
<b>T4L (ng/dL)</b>	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,8-1,4)	0,48
<b>TRAb (U/L)</b>	0,5 (0,5-1,0)	5,5 (3,3-18,7)	<0,001
<b>Anticorpos anti-TPO (IU/L)</b>	29,5 (14,5-48,5)	57,0 (42,0-57,0)	0,002
<b>Anticorpos anti-Tg (U/L)</b>	27,5 (10,0-43,5)	34,0 (14,0-58,0)	0,34
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	193,3±38,6	200,0±37,7	0,64
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	114,9±31,1	122,4±27,9	0,52
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	59,7±14,6	57,5±13,8	0,69
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	97,3±47,7	90,4±24,2	0,69
<b>Apolipoproteína A1 (mg/dL)</b>	145,6±56,3	153,3±23,18	0,80
<b>Apolipoproteína B (mg/dL)</b>	95,9±19,0	83,5±25,8	0,27
<b>Lipoproteína (a) (mg/dL)</b>	30,1±29,0	24,6±22,4	0,69
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	1,8 (0,8-3,9)	1,8 (0,8-4,6)	0,94
<b>Ácido fólico (mg/dL)</b>	7,1±3,0	6,4±4,5	0,61
<b>Vitamina B12 (mg/dL)</b>	431,2±241,1	362,6±120,0	0,46
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	95,2±25,2	110,8±58,9	0,73
<b>Insulina em jejum (μUI/mL)</b>	6,1 (4,4-9,7)	7,3 (5,5-18,2)	0,48
<b>Peptídeo C em jejum (ng/mL)</b>	2,3±0,9	2,3±1,1	0,98
<b>HOMA-IR</b>	1,4 (0,9-2,1)	1,5 (1,2-4,6)	0,71
<b>Hemoglobina A1c (%)</b>	5,5 (5,3-5,8)	5,3 (5,1-6,3)	0,84

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

peptídeo C, HOMA-IR e HbA1c ([Tabela 2](#)). O subgrupo TRAb positivo apresentou uma correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,8$ ;  $p=0,010$ ) e correlações negativas entre os níveis de T3L e PCR ( $r=-0,7$ ;  $p=0,024$ ) e entre os níveis de T3L e triglicérides ( $r=-0,8$ ;  $p=0,004$ ) ([Fig. 1](#)).

Relativamente aos subgrupos divididos de acordo com a terapêutica definitiva, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à idade, sexo, IMC, níveis de TSH, T3L, T4L, TRAb, anticorpos anti-TPO e anti-Tg, níveis de CT, LDL e



**Figura 1.** Correlações estatisticamente significativas encontradas no nosso estudo.

(A) correlações descritas para o subgrupo TRAb positivo, (A1) correlação positiva entre os níveis de TSH e PCR, (A2) correlação negativa entre os níveis de T3L e triglicérides; (B) correlações descritas no subgrupo submetido a tireoidectomia total, (B1) Correlação positiva entre os níveis de T3L e HOMA-IR; (B2) Correlação positiva entre os níveis de T3L e glicemia em jejum, (B3) Correlação positiva entre os níveis de T4L e HbA1c.

HDL, triglicérides, apoA1, apoB e Lp(a), bem como aos níveis de ácido fólico, vitamina B12, PCR, glicose em jejum, insulina em jejum, peptídeo C, HOMA-IR e HbA1c ([Tabela 3](#)).

No subgrupo tireoidectomizado, verificou-se uma correlação positiva entre os níveis de T3L e HOMA-IR ( $r=0,6$ ;  $p=0,010$ ), bem como entre os níveis de T4L e HbA1c ( $r=0,7$ ;  $p=0,001$ ) e entre os níveis de T3L e glicose ( $r=0,5$ ;  $p=0,027$ ) ([Fig. 1](#)).

Comparando o subgrupo em remissão com o subgrupo em tratamento atual com antitiroideus, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à idade, sexo, IMC, níveis de T3L, T4L, TRAb, anticorpos anti-TPO e anti-Tg, CT, LDL, HDL, triglicérides, apoA1, apoB, Lp(a), PCR, ácido fólico, vitamina B12, glicose em jejum, insulina em jejum, peptídeo C em jejum, HOMA-IR e níveis de HbA1c ([Tabela 4](#)).

Verificou-se que o VT é significativamente maior nos doentes em tratamento atual com antitiroideus, comparativamente ao subgrupo em remissão [20,7±9,9 vs 15,4±7,7 mL;  $p=0,048$ ], bem como os níveis de tiroglobulina [45,9 (18,4-59,4) vs 7,5 (1,3-16,2) ng/mL;  $p=0,001$ ]. No subgrupo em tratamento atual com antitiroideus foram ainda encontrados níveis inferiores de TSH, comparativamente ao subgrupo em remissão [0,7 (0,4-1,4) vs 2,7 (1,1-2,9) μUI/mL;  $p=0,002$ ].

Verificou-se uma correlação positiva entre o VT e os níveis de apoB ( $r=0,9$ ;  $p=0,034$ ), entre os níveis de TSH e PCR ( $r=0,6$ ;  $p=0,034$ ) no subgrupo em tratamento atual com antitiroideus. No subgrupo em remissão, verificou-se uma correlação positiva entre o VT e os níveis de HbA1c ( $r=0,4$ ;  $p=0,023$ ).

Na análise complementar, de acordo com a divisão em doentes em doença ativa e sem doença ativa, não foram identificadas diferenças significativas relativamente a marcadores de insulinores-

Tabela 3. Comparação de subgrupos submetidos a terapêuticas definitivas.

	Cirurgia com Tiroidectomia Total (n=23)	Terapêutica com Iodo Radioativo 131 (n=9)	Valor de p
Idade (anos)	54,2±10,6	59,9±13,9	0,225
Sexo [n(%)]			
• Feminino	20 (87%)	8 (88,9%)	0,88
• Masculino	3 (13%)	1 (11,1%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,7±5,0	25,7±3,8	0,61
TSH (μUI/mL)	1,6 (0,5-4,0)	2,6 (0,9-3,5)	0,41
T3 livre (pg/mL)	2,4 (2,2-2,7)	2,4 (2,4-2,8)	0,89
T4 livre (ng/dL)	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	0,84
TRAb (U/L)	0,5 (0,5-1,0)	1,1 (0,6-1,7)	0,12
Anticorpos anti-TPO(IU/L)	22,5 (10,0-38,0)	27,0 (15,0-42,0)	0,67
Anticorpos anti-Tg (U/L)	22,5 (8,0-45,0)	13,0 (10,0-41,0)	0,99
Colesterol total (mg/dL)	196,5±36,6	178,3±31,8	0,21
Colesterol LDL (mg/dL)	120,3±28,9	99,6±26,4	0,08
Colesterol HDL (mg/dL)	56,0±11,2	59,7±14,3	0,46
Triglicerídeos (mg/dL)	93,2±33,2	102,6±67,0	0,61
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	135,8±14,9	112,4±70,9	0,44
Apolipoproteína B (mg/dL)	92,2±16,0	78,8±24,9	0,31
Lipoproteína (a) (mg/dL)	39,8±33,4	29,1±33,6	0,48
Proteína C reativa (mg/L)	1,7 (0,8-2,3)	2,0 (1,6-4,1)	0,18
Ácido fólico (ng/mL)	5,9±2,4	7,5±3,2	0,16
Vitamina B12 (pg/mL)	418,2±124,8	534,8±556,3	0,55
Glicose em jejum (mg/dL)	110,8±58,9	102,7±21,7	0,37
Insulina em jejum (μUI/mL)	5,8 (4,3-9,3)	8,8 (7,4-12,4)	0,07
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,2±0,5	2,8±1,0	0,06
HOMA-IR	1,3 (0,9-2,1)	2,0 (1,6-3,2)	0,08
Hemoglobina A1c (%)	5,6 (5,4-6,2)	5,7 (5,4-6,1)	0,98

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

sistência, inflamação ou perfil lipídico. O grupo com doença ativa apresentou níveis superiores de anticorpos anti-TPO (Tabela 5).

## Discussão

O hipertiroidismo aumenta o metabolismo basal causando um gasto energético excessivo,<sup>25</sup> o que resulta num estado catabólico com alteração de vários parâmetros metabólicos. Observa-se um aumento da oxidação lipídica e da lipólise,<sup>15,30-32</sup> com redução das concentrações séricas de CT, LDL e HDL, mantendo um ratio CT/HDL baixo.<sup>30,33</sup> No nosso estudo não observamos níveis de colesterol inferiores aos valores de referência da população geral, o que pode estar relacionado com o facto de no momento da realização da avaliação os indivíduos já terem sido submetidos a tratamento, sugerindo que, à semelhança do que está descrito na literatura,<sup>25,34,35</sup> a diminuição dos níveis de colesterol reverte após o tratamento do hipertiroidismo. Segundo alguns estudos, nos doentes com hipertiroidismo os níveis de apoA1 variam no sentido inverso aos níveis de colesterol total.<sup>35</sup> Os doentes com hipertiroidismo podem ainda apresentar níveis significativamente menores de apoB.<sup>15</sup> A correlação positiva encontrada

Tabela 4. Comparação subgrupo em terapêutica com antitiroideus e subgrupo em remissão da DG após tratamento com antitiroideus, sem cirurgia nem iodo 131.

	A realizar terapêutica com antitiroideus (n=17)	Remissão: realizaram terapêutica com antitiroideus, não realizaram cirurgia nem I131 (n=36)	Valor de p
Idade (anos)	52,8±15,2	50,3±12,8	0,53
Sexo [n(%)]			
• Feminino	14 (82%)	31 (86%)	0,16
• Masculino	3 (18%)	5 (14%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1±4,2	24,7±4,5	0,77
TSH (μUI/mL)	0,7 (0,4-1,4)	1,7 (1,1-2,9)	0,002
T3 livre (pg/mL)	2,9 (2,7-3,7)	2,9 (2,7-3,1)	0,37
T4 livre (ng/dL)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,22
Tiroglobulina (ng/mL)	45,9 (18,4-59,4)	7,5 (1,3-16,2)	0,001
TRAb (U/L)	0,5 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-1,4)	0,32
Anticorpos anti-TPO (IU/L)	22,0 (14,0-32,0)	23,0 (11,0-35,0)	0,88
Anticorpos anti-Tg (U/L)	12,0 (7,0-34,0)	26,0 (17,0-38,0)	0,05
Colesterol total (mg/dL)	187,8±38,8	198,5±40,1	0,38
Colesterol LDL (mg/dL)	109,0±27,2	120,3±32,6	0,24
Colesterol HDL (mg/dL)	60,3±16,6	60,7±15,3	0,94
Triglicerídeos (mg/dL)	100,2±45,9	93,2±46,2	0,62
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	183,0±44,6	152,3±53,9	0,32
Apolipoproteína B (mg/dL)	104,8±20,3	97,9±17,1	0,52
Lipoproteína (a) (mg/dL)	36,2±25,9	21,1 (10,5-31,7)	0,16
Proteína C reativa (mg/L)	1,1 (0,5-4,5)	1,9 (1,0-4,1)	0,24
Ácido Fólico (ng/dL)	6,9±2,9	7,5±3,6	0,60
Vitamina B12 (pg/dL)	373,3±126,5	411,3±135,0	0,42
Glicose em jejum (mg/dL)	100,9±45,6	91,4±19,3	0,33
Insulina em jejum (U/mL)	5,5 (4,5-7,9)	6,6 (3,5-10,4)	0,72
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,2±0,9	2,3±1,0	0,61
HOMA-IR	1,2 (0,9-1,9)	1,5 (0,7-2,5)	0,52
Hemoglobina a1c (%)	5,3 (5,3-5,7)	5,4 (5,2-5,7)	0,99
Volume da tiroide (mL)	20,7±9,9	15,4±7,7	0,048

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; p, valor de p.

no nosso estudo entre a apoB e o volume tiroideu no grupo em tratamento atual com antitiroideus poderá ser mediada pela associação do volume tiroideu com a função tiroideia e/ou pela correlação entre volume tiroideu e alterações no metabolismo glicídico,<sup>15</sup> uma vez que um maior volume tiroideu se traduz numa maior disfunção tiroideia e, por conseguinte, numa maior alteração do metabolismo. Por outro lado, a associação descrita no nosso estudo entre a TSH e a PCR, no mesmo grupo, à semelhança do que é descrito no subgrupo TRAb positivo, poderá estar relacionada com a associação entre o perfil inflamatório e a atividade da doença de Graves nestes grupos, bem como a correlação descrita entre a T3L e a PCR no subgrupo Trab positivo.<sup>5,32</sup>

Os níveis de triglicéridos estão frequentemente normais ou aumentados no hipertiroidismo, apesar de alguns estudos reporta-

**Tabela 5.** Comparação do subgrupo de doentes com doença ativa (com TRAb positivos e/ou sob antitiroideus atualmente) com o subgrupo de doentes em remissão (com TRAb negativos e sem tratamento atual com antitiroideus, podendo ter sido previamente submetidos a tireoidectomia ou a iodo 131).

	Sem doença ativa (n=55)	Com doença ativa (n=23)	Valor de <i>p</i>
<b>Idade (anos)</b>	52,3 ± 12,0	55,2 ± 15,9	0,38
<b>Sexo [n(%)]</b>			
• Feminino	49 (89,1%)	20 (87,0%)	0,79
• Masculino	6 (10,9%)	3 (13,0%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,5 ± 4,7	25,8 ± 4,5	0,81
<b>TSH (μUI/mL)</b>	1,7 (0,9-3,2)	1,2 (0,5-1,8)	0,08
<b>T3 livre (pg/mL)</b>	2,7 (2,4-3,0)	2,8 (2,5-3,6)	0,16
<b>T4 livre (ng/dL)</b>	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	0,70
<b>Anticorpos anti-TPO (IU/L)</b>	28,0 (13,0-47,0)	45,0 (28,0-57,0)	0,016
<b>Anticorpos anti-Tg (U/L)</b>	29,5 (10,0-42,0)	23,0 (11,0-46,0)	0,91
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	194,2 ± 38,3	193,6 ± 39,4	0,95
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	116,0 ± 31,9	115,1 ± 28,2	0,91
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	59,5 ± 13,8	59,4 ± 16,2	0,97
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	95,3 ± 48,2	99,6 ± 39,9	0,71
<b>Apolipoproteína A1 (mg/dL)</b>	137,7 ± 54,6	170,3 ± 38,9	0,17
<b>Apolipoproteína B (mg/dL)</b>	93,2 ± 18,4	95,9 ± 25,7	0,77
<b>Lipoproteína (a) (mg/dL)</b>	28,5 ± 29,4	32,7 ± 24,8	0,67
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	1,9 (0,8-3,6)	1,3 (0,5-5,2)	0,81
<b>Ácido Fólico (ng/dL)</b>	7,1 ± 3,1	6,8 ± 3,5	0,76
<b>Vitamina B12 (pg/dL)</b>	442,0 ± 256,6	370,8 ± 124,0	0,28
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	96,01 ± 25,2	95,5 ± 39,0	0,51
<b>Insulina em jejum (U/mL)</b>	6,6 (4,3-10,1)	6,0 (4,6-8,5)	0,67
<b>Peptídeo C em jejum (ng/mL)</b>	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9	0,80
<b>HOMA-IR</b>	1,5 (0,9-2,5)	1,2 (1,0-1,9)	0,42
<b>Hemoglobina a1c (%)</b>	5,5 (5,3-5,8)	5,3 (5,2-5,7)	0,18

IMC, índice de massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TRAb, autoanticorpos antirreceptor TSH; Tg, tiroglobulina; TPO, tiorperoxidase; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin sensitivity index*; r, coeficiente de Pearson; *p*, valor de *p*.

rem diminuição devido ao aumento da hidrólise pelo aumento da atividade da lipase de lipoproteínas.<sup>15</sup> No nosso estudo verificou-se uma correlação negativa entre os níveis de T3L e triglicérides no subgrupo TRAb positivo.

O hipertiroidismo é também marcado por anomalias do metabolismo da glicose, com insulinoresistência e diminuição da tolerância à glicose.<sup>36,37</sup> Também o aumento da gliconeogénese e da absorção intestinal de glicose, estimulados pelas hormonas tiroideias, contribuem para estas alterações.<sup>15,16,38</sup> No nosso estudo verificou-se uma correlação positiva entre o VT e a HbA1c no subgrupo em remissão, o que se pode justificar pelos efeitos tróficos causados pelas alterações do metabolismo glicémico na glândula tiroideia.<sup>39,40</sup> Alternativamente, esta correlação poderá estar relacionada com uma autoimunidade mais pronunciada nos doentes com maior volume tiroideu, o que poderá estar associado

a um maior impacto adverso no metabolismo da glicose. Relativamente à insulinoresistência, as correlações encontradas entre os níveis de T3L e HOMA-IR, entre os níveis de T3L e glicemia e entre os níveis de T4L e HbA1c, no subgrupo tireoidectomizado salientam a relação entre os efeitos das hormonas tiroideias e o desenvolvimento de resistência à insulina,<sup>15,37,41</sup> embora estes dados possam estar limitados pelo facto de estes doentes se encontrarem sob terapêutica com levotiroxina.

No nosso estudo, o subgrupo de doentes em tratamento atual com antitiroideus apresentou um VT significativamente maior em relação ao subgrupo em remissão, sugerindo que o VT pode ser um dos marcadores de recorrência da DG.<sup>5,22,28</sup>

Geralmente, a ativação imune da DG também se caracteriza pela presença de anticorpos anti-Tg e anti-TPO9, além dos TRAb. No nosso estudo o subgrupo com doença ativa apresentou níveis superiores de anticorpos anti-TPO, comparativamente aos doentes sem doença ativa.

Relativamente às limitações do nosso estudo, é importante salientar que o pequeno tamanho amostral poderá diminuir a capacidade de identificar diferenças significativas, especialmente na análise de subgrupos, em particular o subgrupo TRAb positivo, cujo número total de doentes se revelou pequeno, comparativamente à amostra. A ausência de dados longitudinais dos doentes avaliados limita a possibilidade de estabelecer relações causais entre os vários tipos de tratamentos e as variáveis avaliadas. Nos grupos submetidos a terapêuticas definitivas (tireoidectomia total e iodo 131), a interpretação dos resultados relativos aos níveis de hormonas tiroideias devem ter em conta que uma porção significativa destes doentes estava tratada com terapêutica de reposição com levotiroxina.

## Conclusão

Observamos várias interrelações significativas entre a autoimunidade, insulinoresistência, inflamação e perfil lipídico em doentes com doença de Graves. Verificou-se que as hormonas tiroideias modulam o metabolismo dos lípidos, sendo este efeito reversível com o tratamento e que o hipertiroidismo se caracteriza por anomalias do metabolismo da glicose e insulinoresistência. Além disso, a doença de Graves resulta num aumento dos parâmetros inflamatórios. O volume tiroideu, como se verificou, é um fator preditor de prognóstico da doença, bem como os níveis de tiroglobulina. A presença destas interrelações complexas salienta a necessidade da realização de mais estudos para compreender os mecanismos do risco cardiovascular na doença de Graves.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

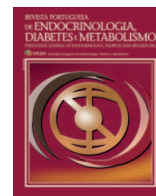
## References / Referências

1. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL. Doença de Graves. *Arq Med*. 2008;137-46.
2. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:724-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
3. Brand OJ, Gough SC. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:135-43.
4. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1236-48.
5. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thy J*. 2018;7:167-86. doi: 10.1159/000490384.
6. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:69-75.
7. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17:456-520.
8. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev*. 1992;13:596-611.
9. Chen P-Y, Chao C-M, Wu T-J, Huang S-M. Volume changes in remnant thyroid tissue after thyroidectomy in Graves disease. *J Formos Med Association*. 2014;113:629-33.
10. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005;26:704-28.
11. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:431-43. doi: 10.1038/nrendo.2010.105.
12. Dillmann WH. Mechanism of action of thyroid hormone on the cardiac vascular system. In: Lervasi G, Pingitore A, editores. *Thyroid and Heart Failure, Pathophysiology to Clinics*. Milan: Springer; 2009. p. 45-54.
13. Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front in Endocrinol*. 2018;9:474.
14. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci*. 2013;9:944-52.
15. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S225-39.
16. Gao G, Li F-f, Hu Y, Yan R-n, Liu B-l, Liu X-m, et al. Glycemic variation in uncontrolled Graves' disease patients with normal glucose metabolism: assessment by continuous glucose monitoring. *Endocrine*. 2019; 64: 265-70. doi: 10.1007/s12020-018-1820-0.
17. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-65.
18. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2011;364:542-50.
19. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review. *JAMA*. 2015;314:2544-54. doi: 10.1001/jama.2015.16535.
20. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12:107-13.
21. Kahaly G, Olivo P. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:184-5.
22. Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid drug therapy for graves' disease and implications for recurrence. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:3813540. doi: 10.1155/2017/3813540.
23. Diker-Cohen T, Duskin-Bitan H, Shimon I, Hirsch D, Akirov A, Tsvetov G, et al. Disease presentation and remission rate in graves disease treated with antithyroid drugs: is gender really a factor?. *Endocr Pract*. 2019;25:43-50. doi: 10.4158/EP-2018-0365.
24. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-421.
25. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2:135-44.
26. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol*. 2006;155:783-6.
27. Stefanic M, Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:71-7. doi: 10.1007/s40618-013-0026-9.
28. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003420.
29. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: when to treat. *Cleve Cli J Med*. 2019;86:101-10. doi: 10.3949/cejm.86a.17053
30. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1211-36.
31. Gazdag A, Nagy EV, Burman KD, Paragh G, Jenei Z. Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-t4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:381-7.
32. Carujo A, Neves J, Sofia Castro O, Sokhatska O, Esteves C, et al. Evaluation of interrelationships between thyroid function, autoimmunity, insulin resistance and lipid profile in Graves' disease. *Rev Port Edocrinol Diabetes Metab*. 2017;12:142-50.
33. Cachefo A, Vidon C, Dusserre E, Diraison Fdr, Boucher P, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5353-7.
34. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology, the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R137-52. doi: 10.1530/EJE-14-0067.
35. Spandrio S, Sleiman I, Scalvini T, Salvi A, Di Stefano O, Pagliaini R, et al. Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. *Horm Metab Res*. 1993;25:586-9.
36. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarinò L, Rizza R, Bergman R, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol*. 1985;248:E593-601.
37. Tene C, Zarate A, Basurto L, Islas S, Revilla C, Ochoa R, et al. Correction of insulin resistance in methimazole-treated patients with Graves disease. *Rev Invest Clin*. 2001;53:531-5.
38. Levin RJ, Smyth DH. The effect of the thyroid gland on intestinal absorption of hexoses. *J Physiol*. 1963;169:755-69.
39. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62:970-5. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.009.
40. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008;18:461-4.
41. Hu Y, Gao G, Yan RN, Li FF, Su XF, Ma JH. Glucose metabolism before and after radioiodine therapy of a patient with Graves' disease: Assessment by continuous glucose monitoring. *Biomed Rep*. 2017;7:183-7. doi: 10.3892/br.2017.932.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo Original

## Vitamina D e Hipoparatiroidismo Pós-Operatório: Uma Associação Fortuita?



Vítor Devezas<sup>a,\*</sup>, Luis Sá-Vinhas<sup>a</sup>, Hugo Santos-Sousa<sup>a</sup>, Luis Matos-Lima<sup>a</sup>, Laura Elisabete Barbosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-08-25

Accepted/Aceite: 2020-02-11

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Complicações Pós-Operatórias;

Deficiência de Vitamina D;

Hipocalcemia;

Hipoparatiroidismo;

Tiroidectomia/efeitos adversos;

Vitamina D.

#### Keywords:

Hypocalcemia;

Hypoparathyroidism;

Postoperative Complications;

Thyroidectomy/adverse effects;

Vitamin D;

Vitamin D Deficiency.

### R E S U M O

**Introdução:** O hipoparatiroidismo decorrente de tiroidectomia total pode ser transitório ou permanente, de acordo com o tempo de duração. No permanente, nos centros de alto volume, é esperado em até 2% dos casos, podendo atingir 15%, quando associado a linfadenectomia do compartimento central. Dado que os níveis de vitamina D influenciam a absorção de cálcio intestinal e liberação de paratormona, levanta-se a hipótese da hipovitaminose D poder influenciar a hipocalcemia pós-operatória.

**Métodos:** Realizamos um estudo prospetivo, não randomizado, num centro hospitalar terciário, com uma amostra não probabilística intencional (consecutiva), desde 1-1-2018 a 15-9-2018, com 186 doentes submetidos a tiroidectomia total.

**Resultados:** A mediana de vitamina D foi de 17 ng/mL. Diagnosticamos 32 casos (17,2%) de hipoparatiroidismo, sendo definitivo em apenas 1 caso (0,54%). Com hipocalcemia com paratormona dentro dos valores de referência (hipoparatiroidismo com paratormona “inapropriadamente” normal), diagnosticamos 82 casos (44,1%). Não foi encontrada associação estatisticamente significativa com os níveis de vitamina D e o hipoparatiroidismo ( $p = 0,360$ ) ou a hipocalcemia ( $p = 0,247$ ). Também não foi encontrada associação com o género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular.

**Conclusão:** Este estudo conclui que os níveis de vitamina D pré-operatórios não parecem ter influência na prevalência ou gravidade do hipoparatiroidismo ou hipocalcemia no pós-operatório de tiroidectomia total. A proporção de hipoparatiroidismo definitivo foi de 0,54%, sobreponível à dos centros terciários europeus.

## Vitamin D and Postoperative Hypoparathyroidism: Random Relationship?

### A B S T R A C T

**Introduction:** Hypoparathyroidism after total thyroidectomy may be transient or permanent, according to its duration. In high volume centers, the rate of hypoparathyroidism is expected to be up to 2%, and may reach to 15% if associated with central compartment lymphadenectomy. Since vitamin D levels influence intestinal absorption of calcium and parathyroid hormone release, it is hypothesized that hypovitaminosis D may influence postoperative hypocalcemia.

**Methods:** We carry out a prospective, non-randomized, study in a tertiary hospital, with an intentional non-probabilistic sample (consecutive), from 1-1-2018 to 15-9-2018 with 186 patients undergoing total thyroidectomy.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [vitor.devezas7@gmail.com](mailto:vitor.devezas7@gmail.com) (Vítor Bruno dos Santos Devezas)

Rua Mestre Joaquim Pereira Ramos, no 265, 2º esquerdo, 4435-492 Rio Tinto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao190040>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Results:** The median vitamin D levels were 17 ng/mL. We diagnosed 32 cases (17.2%) of hypoparathyroidism, being definitive in only 1 case (0.54%). Hypocalcemia with parathyroid hormone within reference values (“inappropriately” normal parathyroid hormone hypoparathyroidism), was diagnosed in 82 cases (44.1%). No statistically significant association was found between vitamin D levels and hypoparathyroidism ( $p = 0.360$ ) nor hypocalcemia ( $p = 0.247$ ). Moreover, no significant association was found between hypoparathyroidism nor hypocalcemia, and the following variables: gender, malignancy, ASA classification, surgeon experience or type of vascular ligation.

**Conclusion:** This study concludes that preoperative vitamin D levels do not appear to influence the prevalence or severity of postoperative hypoparathyroidism or hypocalcemia, after total thyroidectomy. The proportion of definitive hypoparathyroidism was 0.54%, similar to the one described for European tertiary centers.

## Introdução

O hipoparatiroidismo (hipoPTH) pós-operatório é uma das complicações mais comuns da cirurgia da tireoide, podendo ser transitório ou permanente, se a sua duração é superior ou inferior a 12 meses, respetivamente.<sup>1</sup>

Define-se como hipoPTH a condição clínica caracterizada por hipocalcemia (hipoCa) e valores de paratormona (PTH) inapropriadamente baixos.<sup>2</sup> A sua causa pode estar associada a lesão da irrigação das paratiroides ou mesmo da exérese inadvertida de uma ou mais glândulas.<sup>1</sup>

Nos centros de alto volume cirúrgico, o risco de hipoPTH permanente após tireoidectomia total (TT) é inferior a 1%, podendo chegar a 15% se associado a linfadenectomia do compartimento central.<sup>1,3</sup>

Os níveis de vitamina D podem influenciar a absorção intestinal de cálcio e a libertação de PTH,<sup>4,5</sup> pelo que se levanta a hipótese de a hipovitaminose D agravar a hipoCa em contexto de hipoPTH no pós-operatório. Porém, há autores que defendem exatamente o oposto, não havendo relação entre hipovitaminose D e hipoCa.<sup>6,7</sup>

O objetivo deste trabalho é analisar possíveis associações entre a prevalência e a gravidade do hipoPTH e hipoCa após tireoidectomia total (TT) e os níveis de vitamina D séricos no pré-operatório imediato.

## Material e Métodos

Realizámos um estudo prospetivo, não randomizado, num centro hospitalar terciário, com uma amostra não probabilística intencional (consecutiva), durante o período compreendido entre 1-1-2018 a 15-9-2018. Foi calculado um valor amostral mínimo, para um poder de teste de 90% e intervalo de confiança de 95%, de 185 participantes. O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética local.

Durante o período do estudo aceitaram participar 186 doentes, 140 do sexo feminino e 46 do sexo masculino, que foram submetidos a TT, sendo excluídos os doentes com cirurgia às paratiroides ou esvaziamentos cervicais concomitantes. Em 46 doentes a indicação cirúrgica foi por dúvida diagnóstica – lesão folicular de significado indeterminado (LFSI) ou tumor folicular.

De forma a minimizar o incómodo aos doentes, foi realizada a colheita para dosear a 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitamina D) pré-operatória após a indução anestésica, se o doente não tivesse de realizar colheita de sangue no pré-operatório. O método de doseamento da 25-OH-vitamina D foi por quimioluminescência utilizando o equipamento Architect Plus i2000SR – Abbott®, existente no nosso laboratório de patologia clínica.

Foram avaliados, como habitualmente na nossa instituição, os níveis de PTH intacta (PTHi), cálcio, fósforo e magnésio, por venopunção, às 7 horas do dia seguinte à cirurgia. Na análise comparativa das variáveis em estudo, após confirmada a distribuição

não normal da variável contínua (níveis de 25-OH-vitamina D), foi usado um teste não paramétrico o teste de Mann-Whitney-U, na análise de possíveis associações entre hipoPTH/hipoCa e os níveis de 25-OH-vitamina D. A análise das curvas ROC foi usada para estimar um ponto de corte dos níveis de 25-OH-vitamina D, a partir do qual houvesse um aumento do risco para hipoCa. O teste de qui-quadrado foi usado para analisar possíveis associações entre hipoPTH/hipoCa e outras variáveis categóricas como o género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular.

Os valores considerados no estudo são: hipoPTH quando PTHi < 15 pg/mL [valores de referência: 15,0 – 65,0 pg/mL]; hipoCa quando cálcio total corrigido  $\leq 2,0$  mmol/L [valores de referência: 2,05 – 2,55 mmol/L] ou cálcio ionizado  $\leq 1,12$  mmol/L [valores de referência: 1,13 – 1,32 mmol/L]; e hipovitaminose D quando 25-OH-vitamina D < 20 ng/mL (<50 nmol/L) [valores de referência: deficiência se < 20 ng/mL (<50 nmol/L); desejável se > 30 ng/mL (>75 nmol/L)].<sup>8</sup>

O hipoPTH primário foi definido, de acordo com as recomendações do primeiro consenso da Sociedade Europeia de Endocrinologia (PARAT *Workshop Group*), pela presença de hipoCa e níveis inapropriadamente baixos de PTH.<sup>1,9,10</sup>

De referir que o valor de cálcio total foi corrigido para a albumina de acordo com a seguinte fórmula: cálcio total (mmol/L) = cálcio total sérico (mmol/L) + 0,02 x (40 – albumina sérica (g/L)).<sup>11</sup> À data de alta, apenas os doentes com hipoCa/hipoPTH, foram medicados com cálcio e calcitriol, não havendo prescrição por rotina destes fármacos.

## Resultados

A indicação cirúrgica foi de malignidade ou suspeita de malignidade em 20 doentes (10,8%), dúvida diagnóstica em 46 (24,7%), bócio tóxico/doença de Graves em 33 (17,7%) e de benignidade (sintomas compressivos/estéticos) em 87 (46,8%). O diagnóstico definitivo foi benigno em 115 (61,8%) e maligno em 71 (38,2%) doentes.

A mediana de vitamina D na nossa população foi de 17 ng/mL, sendo que apenas 18 participantes apresentavam valores desejáveis (>30 ng/mL) e 117 apresentavam deficiência (<20 ng/mL).

A hipoCa pós-operatória foi diagnosticada em 82 casos (44,1%), tendo como referência o cálcio total, ou 77 casos (41,4%), com o cálcio ionizado. Em 32 (17,2%) casos o valor de PTHi estava baixo (grupo hipoPTH), sendo definitivo em apenas 1 caso (0,54%). Os restantes 50 casos de hipoCa, apresentavam PTH dentro dos valores de referência (hipoPTH com PTH “inapropriadamente” normal).

Após aplicação do teste de Mann-Whitney-U, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a incidência e/ou gravidade do hipoPTH ( $p = 0,360$ ) ou a hipoCa ( $p = 0,247$ ) e

os níveis de 25-OH-vitamina D (variável contínua).

Foi também analisado se haveria um valor de 25-OH-vitamina D, a partir do qual houvesse um aumento do risco para hipoPTH ou hipoCa, não sendo também encontrada associação estatisticamente significativa, através da análise das curvas ROC.

Foram ainda analisados outros parâmetros (género, malignidade, classificação ASA, experiência do cirurgião ou tipo de laqueação vascular – *clips* ou energia ultrassónica), não sendo encontrada também associação estatística entre estes parâmetros e a prevalência de hipoPTH ou hipoCa.

Outras complicações cirúrgicas diagnosticadas foram: 2 casos de enfisema SC (1,1%) – Clavien I; 2 casos de hematomas cervicais (1,1%) – Clavien IIIA e IIIB; e 8 (4,3%) casos de disfonía, sendo transitória em 6 doentes (3,2%) e os outros 2 doentes (1,1%) encontram-se sob terapia da fala – Clavien I.

## Discussão

Os níveis de vitamina D influenciam a absorção intestinal de cálcio. Com base neste conhecimento, propusemo-nos a desenvolver este trabalho, a fim de tentar averiguar se o défice de vitamina D pré-operatório influenciava o risco de hipoCa e gravidade do hipoPTH no pós-operatório da TT.

Para a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e o Colégio Americano de Endocrinologia,<sup>1</sup> o défice de vitamina D é um fator de risco estabelecido para hipoCa pós-operatória. Para Cianferotti *et al* (2018),<sup>12</sup> também parece haver influência, como fator de risco independente, para hipoCa transitória. Também para Edafe *et al* (2014),<sup>13</sup> a hipovitaminose D pré-operatória, é um fator de risco para hipoCa transitória. Para Azevedo *et al* (2012), o défice de vitamina D em doentes com reserva diminuída de PTH poderia explicar a hipoCa, em doentes com PTH no limite inferior da normalidade. De facto, alguns autores consideram casos de hipoCa com valores de PTHi “inapropriadamente” normal como sendo hipoPTH.<sup>9,14</sup>

Existe um défice de vitamina D na nossa população, apesar de ser um país tipicamente de tempo ameno e soalheiro,<sup>15-17</sup> sendo que este estudo abrangeu quer o período de inverno, quer o de verão, a fim de minimizar uma possível falta de exposição solar. Este défice de vitamina D na nossa população pode ser apontado como uma limitação do nosso estudo que pode impossibilitar, com base nesta amostra, analisar possíveis associações de níveis adequados (> 30 ng/mL) com a prevalência de hipoCa e hipoPTH. Assim, e face ao facto de não haver relação entre vitamina D < 20 ng/mL e hipoPTH e hipoCa, foi analisada a possibilidade de um valor mais baixo de vitamina D influenciar a incidência de hipoPTH ou hipoCa, tal como os 14 ng/dL de Kirkby-Bott *et al* (2011),<sup>5</sup> também não sendo encontrado um valor com significado estatístico.

Segundo Puzziello *et al* (2014), os fatores que influenciam a hipoCa serão a malignidade tiroideia, o género feminino e a linfadenectomia cervical. Porém, não há referência à influência dos níveis de vitamina D.<sup>18</sup> Outros autores referem como preditores de hipoPTH a extensão da cirurgia e o diagnóstico de malignidade.<sup>19</sup>

No nosso estudo, quer a presença de malignidade quer o género foram analisadas, não sendo encontrada relação estatisticamente significativa entre estas e a hipoCa ou o hipoPTH.

Na literatura existem referências à ausência de relação entre a hipovitaminose D e a hipoCa pós-operatória, mas poucas em relação ao hipoPTH. Griffin *et al* (2014),<sup>7</sup> numa análise com 121 doentes, não encontraram associação significativa entre a vitamina D e o risco de hipoCa no pós-operatório de TT. Wang *et al* (2017),<sup>6</sup> analisaram 186 doentes com cancro da tiroide, submetidos a TT

com esvaziamento do compartimento central, sendo que também não encontrou associação significativa entre a hipovitaminose D e a hipoCa pós-operatória. Lyn *et al* (2012),<sup>20</sup> referem mesmo, que além de não haver relação entre o défice de vitamina D e a hipoCa pós-operatória, a reposição pré-operatória de vitamina D não reduz a hipoCa pós-operatória. Já Manzini *et al* (2019),<sup>21</sup> numa análise de 361 doentes, não encontraram associação entre o défice de vitamina D e o hipoPTH, sendo que a suplementação pré-operatória de vitamina D não terá então clara vantagem, sendo que a melhor forma de prevenir o hipoPTH assenta na técnica cirúrgica meticolosa e autotransplante nos casos indicados.

Relativamente à hipoCa pós-operatória foi detetada em 44,1%. Na literatura, a hipoCa pós-operatória transitória varia desde 24%<sup>7</sup> a 54%.<sup>6</sup>

Em termos epidemiológicos o hipoPTH permanente em pós-operatório de TT em centros terciários, de referência em cirurgia endócrina, pode variar de 0,5 a 1,9%.<sup>12</sup> Os nossos resultados são sobreponíveis a estes, com uma proporção de hipoPTH permanente de 0,54%.

## Conclusão

Numa população com deficiência de vitamina D os níveis de 25-OH-vitamina D no pré-operatório de TT não apresentaram associação significativa com a prevalência de hipoCa e hipoPTH pós-operatórios, reforçando a opinião de outros estudos com resultados semelhantes.

A proporção de hipoPTH definitivo foi de 0,54%, sendo sobreponível à de outros centros terciários europeus, demonstrando a excelência dos resultados do nosso centro.

Mais estudos serão necessários para confirmar estes achados, nomeadamente com maior número de casos.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regula-

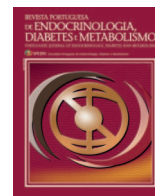
tions of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

## References / Referências

- Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism – Definitions and Management. *Endocr Pract.* 2015;21:674–85. doi: 10.4158/EP14462.DSC.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1–120. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
- Dralle H. Postoperativer Hypoparathyreoidismus: Die zentrale Halsdissektion ist ein signifikanter Risikofaktor. *Chirurg.* 2012;83:1082. doi: 10.1007/s00104-012-2400-0.
- Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:585–91.
- Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 2011;35:324–30. doi: 10.1007/s00268-010-0872-y
- Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection. *Oncotarget.* 2017;8:78113–9. doi: 10.18632/oncotarget.17690.
- Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140:346–51. doi:10.1001/jamaoto.2014.25
- Direção Geral de Saúde. Norma nº 004/2019 de 14/08/2019 – Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. URL [consultado maio 2019] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042019-de-14082019-pdf.aspx>
- Azevedo T, Martins T, Cunha N, Valido F, Lemos M, Rodrigues F. Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico com PTH “Normal”. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7:73.
- Jens Bollerslev, Camilla Schalin-Jäntti, Lars Rejnmark, Heide Siggekow, Hans Morreau, Rajesh Thakker, Antonio Sitges-Serra, Filomena Cetani, Claudio Marcocci and the PARAT Workshop Group. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders: Consensus Statement from the first European Society of Endocrinology Workshop (PARAT). *Eur J Endocrinol.* 2019; 181:1-19. Doi: 10.1530/EJE-19-0316
- MSD manuals. Correção de cálcio em hipoalbuminemia (unidades SI). [consultado maio 2019] Disponível em: [https://www.msdmanuals.com/medical-calculators/CalciumAlbumin\\_SI-pt.htm](https://www.msdmanuals.com/medical-calculators/CalciumAlbumin_SI-pt.htm)
- Cianferotti L, Marcucci G, Brandi ML. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32: 909-25. doi: 10.1016/j.beem.2018.07.001
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101:307-20. doi:10.1002/bjs.9384
- Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;21:145-50. doi:10.1089/thy.2010.0067.
- Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1939-44.
- Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7:e016123. doi:10.1136/bmjopen-2017-016123
- Sociedade Portuguesa de Hidrologia e Climatologia Médica/ Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação/Sociedade Portuguesa de Medicina Interna/ Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Declaração Portuguesa da Vitamina D (2009). Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. [consultado maio 2019] Disponível em: [https://www.spmi.pt/pdf/Declaracao\\_Port\\_VitD\\_2009\\_final.pdf](https://www.spmi.pt/pdf/Declaracao_Port_VitD_2009_final.pdf)
- Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47:537-42. doi:10.1007/s12020-014-0209-y
- Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida MG, Condé A. Hypoparathyroidism following thyroidectomy: Predictive factors. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68:106-11. doi:10.1016/j.otorri.2016.06.008
- Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2012;204: 888-94. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.0
- Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404:55-61. doi:10.1007/s00423-019-01748-3.





Guidelines

## Recomendações da SPEDM - Vacinação contra Infecções por *Streptococcus pneumoniae* em Adultos com Diabetes Mellitus



Pedro Melo<sup>a,\*</sup>, Silvestre Abreu<sup>b</sup>, Luísa Barros<sup>c</sup>, Sónia Do Vale<sup>d</sup>, Paula Freitas<sup>e</sup>, Davide Carvalho<sup>e</sup>  
em representação do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia / Hospital Pedro Hispano - Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

<sup>b</sup> Serviço de Endocrinologia / Serviço Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal.

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>d</sup> Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo / Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

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

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2020-05-26

Accepted/Aceite: 2020-05-28

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Adulto;  
Diabetes Mellitus;  
Infecções Pneumocócicas/prevenção e controlo;  
*Streptococcus pneumoniae*;  
Vacina Pneumocócica;  
Vacinação.

*Keywords:*

Adult;  
Diabetes Mellitus;  
Pneumococcal Infections / prevention & control;  
Pneumococcal Vaccines;  
*Streptococcus pneumoniae*;  
Vaccination.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt](mailto:pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt) /

[melo.pedro@netcabo.pt](mailto:melo.pedro@netcabo.pt) (Pedro Melo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal.

<https://doi.org/10.26497/na200031>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### R E S U M O

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que atinge elevados níveis de prevalência em todo o Mundo e concretamente em Portugal, acompanhando-se de significativa morbilidade e mortalidade. Por sua vez, as infecções por *Streptococcus pneumoniae* (Sp, também designado por pneumococos) são muito comuns a nível mundial e condicionam uma elevada morbilidade e mortalidade, nomeadamente nas pessoas com DM. O Sp pode causar infecções graves como meningite e sépsis, sendo mesmo a principal causa de morte por pneumonia a nível global. Especialmente preocupante neste contexto é a doença invasiva pneumocócica (DIP), que habitualmente se manifesta por bacteriemia.

Na pessoa com DM, para além do risco significativamente acrescido de pneumonia e de DIP, com o consequente aumento de mortalidade, o próprio tratamento da pneumonia associa-se a custos significativamente mais elevados.

Uma das estratégias fundamentais para limitar o impacto destas doenças e da sua associação é o recurso a esquemas vacinais específicos, nomeadamente a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infecções por Sp (Pn13) e a vacina polissacárida de 23 valências contra infecções por Sp (Pn23). Estas vacinas têm demonstrado eficácia contra a pneumonia pneumocócica e a DIP, levando a grandes reduções na sua incidência.

Em concordância com a Direção-Geral da Saúde (DGS), a SPEDM recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta ( $\geq 18$  anos de idade) com DM, considerando ser este um grupo com risco acrescido para DIP. Os objectivos da estratégia de vacinação são reduzir a incidência, a morbilidade e a mortalidade por DIP prevenindo as complicações e as sequelas da doença nas pessoas com DM.

Os esquemas vacinais aqui recomendados são sobreponíveis aos propostos pela Norma nº 011/2015 da DGS de 23/06/2015, atualizada a 06/11/2015.

Importa que as vacinas administradas sejam registadas no sistema nacional de informação específico (“Vacinas”) sempre que possível, bem como nos registos clínicos da instituição onde a mesma é administrada. Considerando o carácter evolutivo do panorama epidemiológico, estas recomendações da SPEDM serão periodicamente revistas.

## SPEDM Recommendations – Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Adults with Diabetes Mellitus

### A B S T R A C T

Diabetes *mellitus* (DM) is a chronic disease with a high prevalence worldwide and in Portugal, with significant morbidity and mortality. Moreover, infections by *Streptococcus pneumoniae* (Sp - also known as pneumococcus) are very common and are responsible for a high morbidity and mortality, namely in patients with DM.

*Sp* may cause serious infections such as pneumonia, meningitis and sepsis, being the main cause of death by pneumonia worldwide. Of particular concern in this context is invasive pneumococcal disease (IPD) which is most commonly manifested by bacteraemia.

In people with DM, in addition to the significantly increased risk of pneumonia and IPD, with the consequent increase in mortality, the treatment of pneumonia is also associated to increased costs.

One of the pivotal strategies to limit the impact of these diseases and their association is the use of specific vaccines, namely pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines (PCV) such as the 13-valent PCV (PCV13) and the 23-valent PCV (PCV23). Both these vaccines have demonstrated to be effective against pneumococcal pneumonia and IPD, leading to considerable decreases in their incidence.

In concordance with the norms issued by the Portuguese General Directorate of Health (DGS), SPEDM recommends the use of PCV13 and PCV23 on the adult population with DM ( $\geq 18$  years), since this group has an increased risk of IPD. The goals of this vaccination strategy are to reduce the incidence, morbidity and mortality due to IPD, preventing complications and sequelae in patients with DM.

The recommended vaccination strategies are in line with the ones proposed by the Portuguese Direcção-Geral da Saúde (DGS), specifically with Norma nº 011/2015 issued on June 23, 2015 and updated on November 6, 2015.

It is of the utmost importance that the administered vaccines are registered in the national “Vacinas” information system as well as in the clinical records of the institution where they are administered.

Considering the constant change of the epidemiologic context, these recommendations from SPEDM will be periodically reviewed.

## Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que atinge elevados níveis de prevalência em todo o Mundo e concretamente em Portugal, acompanhando-se de significativa morbilidade e mortalidade.<sup>1-3</sup>

A DM está cada vez mais presente no universo dos doentes admitidos nos hospitais públicos portugueses (12,2% em 2017), associando-se a uma maior duração de internamento (mediana 10,1 vs 7,1 dias, em 2017; 10,2 vs 7,0 dias em dados provisórios de 2018) e uma maior letalidade intra-hospitalar por todas as causas (nº óbitos/nº utentes 10,7 vs 4,6% em 2017; 10,0 vs 4,3% em dados provisórios de 2018) comparativamente ao verificado na totalidade de utentes admitidos nestes hospitais.<sup>3</sup>

Por sua vez, as infecções por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*, também designado por pneumococos) são muito comuns a nível mundial e condicionam uma elevada morbilidade e mortalidade, sobretudo nos extremos da vida e em contextos clínicos que se acompanhem de maior fragilidade, nomeadamente na DM.<sup>4-7</sup>

O *Sp* pode causar infecções graves como pneumonia, meningite e sépsis, sendo mesmo a principal causa de morte por pneumonia a nível global e responsável por mais mortes por pneumonia do que todas as restantes etiologias combinadas.<sup>6,8</sup>

Especialmente preocupante neste contexto é a doença invasiva pneumocócica (DIP), definida pelo isolamento do *Sp* no sangue ou noutra local normalmente estéril e que habitualmente se manifesta por bacteriemia.<sup>4</sup>

A maioria dos serotipos de *Sp* causa doença grave, mas a maior parte das infecções pneumocócicas são atribuíveis a um reduzido número de serotipos – estima-se que os 10 serotipos mais comuns sejam responsáveis por cerca de 62% da DIP a nível mundial. A distribuição concreta destes serotipos difere consoante o grupo etário do doente e a área geográfica.<sup>5</sup>

A pneumonia é uma importante causa de morte em Portugal, tendo sido responsável por 5,4% dos óbitos em 2016, sendo que as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) representam uma das principais causas de internamento.<sup>9,10</sup> Diversos estudos, nomeadamente um realizado em Portugal, apontam para que entre as principais variáveis associadas a hospitalização por PAC encontra-se a DM.<sup>11</sup> Por sua vez, a DM está associada a um maior risco de morte após episódio de PAC.<sup>12</sup>

Também o risco de hospitalização por DIP é superior no caso

da DM quando comparado com grupos de controlo, assim como é maior a mortalidade associada.<sup>7, 13-15</sup>

Na pessoa com DM, para além do risco significativamente acrescido de pneumonia e de DIP, assim como do consequente aumento de mortalidade, o tratamento da pneumonia associa-se a custos significativamente mais elevados.<sup>16</sup>

## Vacinas

Uma das estratégias fundamentais para limitar o impacto destas doenças e da sua associação é o recurso a esquemas vacinais específicos. Estão actualmente disponíveis 2 tipos de vacinas antipneumocócicas: a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infecções por *Sp* (Pn13) e a vacina polissacárida de 23 valências contra infecções por *Sp* (Pn23).<sup>17,18</sup> Estas vacinas têm demonstrado eficácia contra a pneumonia pneumocócica e a DIP, levando a grandes reduções na sua incidência nos países que já as introduziram.<sup>19-22</sup> A utilização destas vacinas tem levado a uma diminuição da prevalência de pneumococos resistentes aos antibióticos e das taxas de portadores desta bactéria.<sup>4</sup>

Atendendo a este perfil de risco e à associação entre DM e DIP, várias Sociedades Científicas têm proposto a vacinação antipneumocócica na diabetes, ainda que com algumas variações nos esquemas recomendados.<sup>23-27</sup>

## Recomendações

Assim, a SPEDM, em concordância com a Norma nº 011/2015 da Direcção-Geral da Saúde de 23/06/2015, actualizada a 06/11/2015, recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta ( $\geq 18$  anos de idade) com DM, considerando ser este um grupo com risco acrescido para DIP.<sup>28</sup>

Embora a Norma estabeleça estas recomendações de vacinação apenas para doentes sob tratamento anti-hiperglicémico, na prática actual tal aplica-se à quase totalidade das pessoas com DM pois, de acordo com as directrizes nacionais e internacionais, o início de farmacoterapia antidiabética está geralmente indicado aquando do diagnóstico da DM.<sup>23, 26, 29</sup>

Conforme determina a referida Norma, a vacinação confere protecção individual contra os serotipos incluídos nas vacinas, com diferente eficácia e efectividade, consoante o serotipo e a capacidade imunitária dos doentes. A vacinação proposta baseia-

-se numa estratégia de protecção individual que requer esquemas vacinais adequados ao maior risco de contrair DIP, incluindo, para além da Pn13, o aumento do espectro da cobertura de serotipos, através da vacinação complementar com a Pn23. Os objectivos da estratégia de vacinação são reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade por DIP, prevenindo as complicações e as sequelas da doença nas pessoas com DM.<sup>28</sup>

Neste sentido, e de acordo com a referida Norma, os adultos com DM sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23, devem ser vacinados de acordo com o esquema apresentado na Fig. 1.

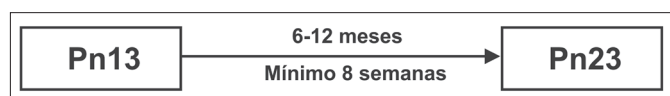


Figura 1. Esquema de vacinação em adultos com DM sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23.

Por sua vez, os adultos com DM previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23 devem ser vacinados de acordo com o esquema apresentado na Fig. 2.



Figura 2. Esquema de vacinação em adultos com DM previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23.

Se forem ultrapassados os intervalos recomendados entre doses, a vacinação deve ser continuada logo que possível, seguindo o mesmo esquema. A existência de antecedentes de DIP não implica qualquer alteração aos esquemas recomendados.

Caso a pessoa com diabetes tenha para além disso uma outra circunstância clínica que a inclua num grupo de risco ainda mais elevado, designadamente situações que impliquem calendários vacinais específicos, dever-se-ão aplicar as respectivas recomendações.<sup>28</sup>

Importa que as vacinas administradas sejam registadas no sistema de informação nacional de “Vacinas” (boletim de vacinas electrónico), bem como nos registos clínicos da instituição onde a mesma é administrada, assegurando o acesso à informação actualizada sobre as mesmas.

## Conclusão

A SPEDM recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta com DM, com o objectivo de reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade por DIP. Considerando o carácter evolutivo do panorama epidemiológico, tanto da diabetes como dos riscos associados à infecção pneumocócica, estas recomendações da SPEDM serão periodicamente revistas.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse e Fontes de Financiamento:** O autor Davide Carvalho declara ter recebido uma bolsa de investigação e honorários por conferências da Pfizer. Os restantes autores não têm qualquer conflito de interesse no que diz respeito a este artigo. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest and Financial Support:** Author Davide Carvalho declares to have received a research grant and conference fees from Pfizer. The remaining authors have no conflict of interest with respect to this article.

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

## References / Referências

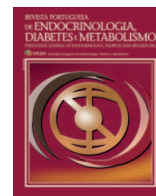
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels:IDF;2019. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.diabetesatlas.org> 2019
- Observatório Nacional da Diabetes - Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2016. [accessed Feb 2020] Available from:<https://www.spd.pt/images/bolsas/dfn2015.pdf>
- Direção Geral da Saúde. Relatório do Programa Nacional para a Diabetes. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/relatorio-programa-nacional-para-a-diabetes-desafios-e-estrategias-2019-pdf.aspx>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Disease factsheet about pneumococcal disease. [accessed Feb 2020] Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts 2020](https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts%2020)
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Washington: Public Health Foundation; 2017.
- GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.*2018;18:1191-210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70:984-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Global Pneumococcal Disease and Vaccine. [accessed Feb 2020] Available from:<https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html> 2018
- Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde 2016. [accessed Feb 2020] Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=277095050&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=277095050&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt) 2018
- Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J.*2013;41:1141-6.
- Martins M, Boavida JM, Raposo JF, Froes F, Nunes B, Ribeiro RT, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.*2016;4:e000181-e.
- Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax.* 2010;65:870-7. doi: 10.1136/thx.2010.136317.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.*2012;66:1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168.
- Kang C-I, Song J-H, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2013;66:34-40.
- Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Ruckly S, Schwebel C, de Montmollin E, Bedos JP, et al. Diabetes was the only comorbid condition associated with mortality of invasive pneumococcal infection in ICU patients: a multicenter observational study from the Outcomerea research group. *Infection.*2018;46:669-77. doi: 10.1007/s15010-018-1169-6.
- Liu K, Lee GC. Healthcare utilisation and cost expenditures for pneumonia in individuals with diabetes mellitus in the USA. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e212-e.
- EMA. RCM Prevenar 13. Last accessed January 24 2020. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

- product-information/prevenar-13-epar-product-information\_pt.pdf 2019
18. Infarmed. RCM Pneumovax 23. [accessed Feb 2020] Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=31684&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31684&tipo_doc=rcm) 2016
  19. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*.2017;12:e0169368-e.
  20. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*.2015;372:1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
  21. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*.2017;35:4444-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
  22. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*.2018;67:1498-506. doi: 10.1093/cid/ciy312.
  23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*.2020;43:S37-S47. doi: 10.2337/dc20-S001.
  24. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Husein N, Chetty A. Influenza, Pneumococcal, Hepatitis B and Herpes Zoster Vaccinations. *Can J Diabetes*.2018;42 Suppl 1:S142-S4. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.016.
  25. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Esp Quimioter*.2017;30:142-68.
  26. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 diabetes management algorithm - 2020. *Endocr Pract*.2020;26:107-39. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
  27. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA, Advisory Committee on Immunization P. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*.2020 (in press)doi: 10.7326/M20-0046.
  28. Direção Geral da Saúde. Norma 011/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos ( $\geq 18$  anos de idade). [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx> 2015
  29. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na DiabetesTipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. *Rev Port Diabetes*.2018;13:154-80.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



## Guidelines

### Orientações Nutricionais na Cirurgia Bariátrica/Metabólica – Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO)



Carla Pedrosa<sup>a,b,\*</sup>, Anabela Martins<sup>c</sup>, Cristina Teixeira<sup>d</sup>, Filipa Ribeiro<sup>e</sup>, Gisela Rocheta<sup>f</sup>, Graça Raimundo<sup>g</sup>, Hermínio Carrasqueira<sup>h</sup>, Isabel Albuquerque<sup>b</sup>, Joana Rodrigues<sup>i</sup>, Léneo Andrade<sup>j</sup>, Lia Vieira de Jesus<sup>k</sup>, Maria Conceição Evangelista<sup>l</sup>, Maria Pires Duarte<sup>m</sup>, Mariana Fraga<sup>n</sup>, Patrícia Almeida Nunes<sup>o</sup>, Zélia Santos<sup>p</sup>

<sup>a</sup>Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). Lisboa, Portugal.

<sup>b</sup>Serviço de Nutrição e Alimentação - Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

<sup>c</sup>Unidade de Nutrição e Dietética - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra Portugal.

<sup>d</sup>Serviço de Nutrição. Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade - Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.

<sup>e</sup>Serviço de Nutrição - Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães EPE, Guimarães, Portugal.

<sup>f</sup>Unidade de Dietética e Nutrição - Hospital de Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

<sup>g</sup>Serviço de Nutrição e Dietética - Hospital do Espírito Santo, Évora, Portugal.

<sup>h</sup>Serviço de Nutrição e Dietética - Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Faro, Portugal.

<sup>i</sup>Unidade de Nutrição e Alimentação - Hospital de Braga, Braga, Portugal.

<sup>j</sup>Unidade de Nutrição e Dietética - Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

<sup>k</sup>Unidade de Alimentação e Dietética - Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal.

<sup>l</sup>Unidade de Nutrição e Dietética - Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

<sup>m</sup>Serviço de Nutrição e Alimentação - Hospital Distrital de Santarém, Santarém, Portugal.

<sup>n</sup>Serviço de Nutrição - Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

<sup>o</sup>Serviço de Dietética e Nutrição - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

<sup>p</sup>Serviço de Nutrição e Dietética - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-02-03

Accepted/Aceite: 2020-05-24

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica;

Dietética;

Obesidade Mórbida/cirurgia;

Suplementos Nutricionais;

Terapia Nutricional.

## R E S U M O

A obesidade constitui um importante problema de saúde pública, sendo o principal fator de risco para um vasto conjunto de doenças crónicas. O tratamento de primeira linha passa por alterações comportamentais e de estilos de vida, nomeadamente alteração das escolhas alimentares e da prática de atividade física. Porém, nas situações de obesidade grave e/ou associada a outras comorbilidades, pode surgir a necessidade de terapêutica de segunda e de terceira linha, respetivamente a terapêutica farmacológica e a cirurgia bariátrica/metabólica.

Este documento pretende fornecer uma visão geral da abordagem nutricional do indivíduo candidato e/ou submetido a cirurgia bariátrica/metabólica, desde a avaliação do estado nutricional, a educação alimentar e a prescrição pré-cirurgia, a suplementação nutricional pré e pós-cirurgia, e todo o acompanhamento em consulta de Nutrição após a cirurgia (progressão em volume e consistência, possíveis complicações, recomendações nutricionais). Pretende ainda contribuir para a uniformização dos procedimentos nos diferentes Centros de Tratamento da Obesidade, de acordo com as normas e orientações nacionais e internacionais existentes.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [capedrosa@gmail.com](mailto:capedrosa@gmail.com); [14094@chbv.min-saude.pt](mailto:14094@chbv.min-saude.pt) (Carla Pedrosa)

Serviço de Nutrição e Alimentação - Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE.

Avenida Artur Ravara, 3810-193 Aveiro, Portugal

<https://doi.org/10.26497/na200008>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Keywords:**

Bariatric Surgery;  
Dietary Supplements;  
Dietetics;  
Nutrition Therapy;  
Obesity, Morbid / surgery.

## Nutritional Guidelines for Bariatric/Metabolic Surgery - Recommendations of the Portuguese Society for the Study of Obesity

### A B S T R A C T

Obesity is an important public health issue, considered a major risk factor for a wide range of chronic diseases. The first-line treatment involves modifications in behaviour and lifestyle, especially changes in food habits and physical activity. Despite that, in cases of severe obesity and / or associated with other comorbidities, it may be necessary second- and third-line therapies, respectively pharmacological therapy and bariatric / metabolic surgery.

This document aims to provide an overview for the nutritional management of the patient before and after bariatric / metabolic surgery, since preoperative nutritional assessment, food and nutrition education and prescription, preoperative and postoperative nutritional supplementation, and the follow-up after surgery at the outpatient Nutrition appointment (volume and food consistency, possible complications, nutritional recommendations). It also intends to contribute to the standardization of procedures in the different Obesity Treatment Centers, in accordance with the national and international standards and guidelines.

## I. Introdução

A obesidade constitui um importante problema de saúde pública, sendo o principal fator de risco para um vasto conjunto de doenças crónicas, tais como a diabetes *mellitus* tipo 2, as doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro.<sup>1</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 50% da população europeia tem excesso de peso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) e mais de 20% é obesa (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>2</sup> Em Portugal, segundo os resultados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF 2015-2016), a prevalência de obesidade, ponderada para a distribuição da população Portuguesa é de 22%, sendo superior no sexo feminino (24,3% vs 20,1%).<sup>3</sup>

As estratégias de primeira linha para o tratamento da obesidade passam por alterações comportamentais e de estilos de vida, nomeadamente alteração das escolhas alimentares e da prática de atividade física.<sup>4</sup> Nas situações de obesidade grave e/ou associada a outras comorbilidades, pode surgir a necessidade de terapêuticas de segunda e de terceira linha, respetivamente a terapêutica farmacológica e a cirurgia bariátrica/metabólica (CBM).<sup>5,6</sup>

A CBM, quando comparada com abordagens não cirúrgicas, é reconhecida como o tratamento que a curto prazo (até 2 anos de pós-operatório) promove a maior perda de peso e a diminuição de comorbilidades (diabetes, síndrome metabólica e apneia de sono),<sup>7,8</sup> e que melhores resultados apresenta ao fim de 10 anos.<sup>9</sup> Porém, estudos indicam que 37% dos doentes recuperam mais de 25% do peso perdido.<sup>10</sup> Essa recuperação é maior em doentes mais jovens, aumenta com o decorrer do tempo após a cirurgia<sup>11</sup> e, aos 10 anos de pós-operatório, 10% dos doentes recuperam todo o peso que haviam perdido.<sup>12</sup> Porém, a CBM não é isenta de riscos, nomeadamente os associados à necessidade de reintervenção cirúrgica, ao risco de défices nutricionais, e à mortalidade pós-operatória.<sup>13</sup> Além disso, não é a solução para todos os casos, sobretudo porque os efeitos da cirurgia a longo prazo são questionáveis.

Este documento pretende fornecer uma visão geral da abordagem nutricional do indivíduo candidato e/ou submetido a CBM, desde a avaliação pré-operatória, a educação alimentar e prescrição, a suplementação nutricional, e todo o acompanhamento após a cirurgia. Pretende ainda contribuir para a uniformização dos procedimentos nos diferentes Centros de Tratamento da Obesidade, de acordo com as normas e orientações nacionais e internacionais existentes.

## II. Abordagem do Doente com Obesidade Candidato a Cirurgia

No doente obeso candidato a CBM é imperativa a ponderação cuidada dos benefícios, riscos e fatores preditores do sucesso a longo prazo, aspectos que deverão ser avaliados e discutidos durante o acompanhamento pré-operatório.<sup>5,7,8,14-16</sup>

### 1. Candidatos para cirurgia de obesidade

São dos principais critérios de elegibilidade para CBM em adultos, definidos nas Orientações da Direção Geral da Saúde<sup>17</sup>:

- IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> com ou sem comorbilidades;
- IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbilidade associada à obesidade;
- Que não tenham respondido de forma satisfatória a tratamentos comportamentais, associados ou não a terapêutica medicamentosa, motivados para a perda de peso<sup>4,5</sup> e que seja expectável que venham a melhorar as suas comorbilidades com a cirurgia<sup>8</sup>;
- E ainda que tenham demonstrado adesão aos agendamentos de consultas no pré-operatório.<sup>8,18</sup> Tem vindo a crescer o número de centros em que esta condição é essencial para a realização da cirurgia, bem como o número de doentes recusados por faltas a esses agendamentos.<sup>19,20</sup>

### 2. Seleção dos candidatos

A seleção dos candidatos para CBM implica a avaliação multidisciplinar.<sup>20</sup> Esta avaliação tem como objetivo avaliar e educar o doente, e garantir que este se encontra física e psicologicamente apto para realizar a cirurgia.<sup>21</sup> Uma adequada seleção e avaliação do estado nutricional do candidato, bem como a orientação dietética e comportamental, são essenciais na preparação para a cirurgia e fundamentais para alcançar os resultados cirúrgicos ideais.<sup>13</sup>

#### 2.1 Avaliação nutricional

O nutricionista é o elemento da equipa multidisciplinar responsável pela avaliação nutricional, aconselhamento alimentar e prescrição de terapêutica nutricional e alimentar pré e pós-operatórias. Um adequado aconselhamento alimentar pré-cirurgia facilita a tolerância às modificações pós-operatórias e minimiza o risco de défices nutricionais.<sup>21</sup>

- A avaliação nutricional pré-cirúrgica tem como objetivos<sup>22,23</sup>:
- Estabelecer o diagnóstico nutricional;
  - Identificar e tratar possíveis défices nutricionais;

- Minimizar o risco cirúrgico através da redução do peso pré-cirúrgico;
- Explicar as regras alimentares a seguir no pós-operatório;
- Emitir parecer nutricional.

A consulta de Nutrição pré-operatória deve incluir a avaliação antropométrica, alimentar, clínica, bioquímica e dos hábitos de atividade física. De destacar<sup>13,22,24</sup>:

- Avaliação da ingestão alimentar e nutricional, identificando o padrão alimentar prevalente antes da cirurgia (i.e, ingestão compulsiva de volume, ingestão compulsiva de frequência, ingestão emocional, consumo excessivo de doces, de refrigerantes e/ou álcool, entre outros);
- História clínica, nomeadamente relativa à obesidade (início da obesidade, possíveis causas do ganho ponderal, e antecedentes familiares);
- Tentativas anteriores de redução ponderal;
- Frequência e intensidade da prática de atividade física /exercício físico.

O rastreio de perturbações do comportamento alimentar (PCA) como a compulsão alimentar, a bulimia, a anorexia nervosa ou a síndrome do “comedor noturno” é também importante, uma vez que estas se encontram frequentemente presentes na obesidade<sup>25,26</sup> e favorecem o reganho ponderal.<sup>24</sup> É reconhecido que estas patologias, bem como alguns padrões alimentares (referidos anteriormente), estão associados a piores resultados no pós-operatório,<sup>27</sup> pelo que se torna necessária a sua identificação, sinalização e monitorização da evolução ao longo de todo o processo,<sup>24</sup> sob pena de funcionar como um critério de exclusão.

Outro dos aspetos a ser avaliado são os conhecimentos do doente sobre a CBM e as respetivas expectativas cirúrgicas.<sup>15,28</sup>

O candidato deve ser informado e mostrar capacidade de compreensão dos cuidados alimentares no pré e pós-operatório,<sup>13,29</sup> assim como ser avaliada a sua determinação para aderir à terapêutica proposta. Deve também ser assegurado que este está esclarecido quanto aos benefícios, consequências e riscos da opção cirúrgica, assim como da necessidade de cuidados ao longo da vida.<sup>18</sup>

Concluído o diagnóstico nutricional, é efetuado o parecer nutricional, com indicação ou não para cirurgia.<sup>13,15,28</sup> No caso de parecer negativo, por parte do nutricionista ou de outro membro da equipa multidisciplinar, o doente não deve prosseguir para a cirurgia.

Uma adequada avaliação pré-operatória é fundamental para o sucesso da CBM.

## 2.2. Equipa multidisciplinar

Sendo as causas da obesidade multifactoriais, é necessária uma equipa multidisciplinar para as avaliar no pré-operatório e contribuir para o seu tratamento em todo o processo.<sup>8,17,30</sup> Esta deve reunir periodicamente, discutindo os casos e elaborando planos de ação individuais, centrados no doente e na melhor forma de o tratar, devendo procurar-se consenso quanto à indicação (ou não) do doente para cirurgia e registando os vários pareceres no processo clínico.<sup>14</sup> Cabe ao coordenador da equipa, a avaliação do impacto da obesidade no estado de saúde global e a análise das respostas terapêuticas disponíveis em articulação estreita com os restantes profissionais.<sup>24</sup>

As consultas de Nutrição e de Psicologia são essenciais para a identificação de doenças e alterações de comportamento/padrão alimentar,<sup>25,26</sup> permitindo a sua adequada sinalização e orientação terapêutica.<sup>14,24</sup> Enquanto presentes e activas, as PCA constituem critério de exclusão para CBM.

## 3. Perda ponderal antes da cirurgia

É consensual entre a comunidade cirúrgica que a perda ponderal prévia à CBM facilita a execução da técnica e diminui o risco cirúrgico, as complicações peri-operatórias e o tempo de internamento.<sup>13,31-34</sup> Particularmente importante para otimização da execução técnica é a redução pré-cirúrgica do volume hepático (VH). As formas descritas na literatura para atingir este objetivo são várias: fórmulas dietéticas comerciais de muito baixo valor energético e restritas em hidratos de carbono (geralmente com um aporte inferior a 40% do valor energético total (VET); redução do VH entre 20% a 43%); balão intragástrico (redução média do VH de 23%); e dietas hipoenergéticas (redução média do VH de 14%). Contudo, atendendo ao nível de evidência disponível e à aplicabilidade prática, as dietas hipoenergéticas são o método mais recomendado.<sup>35</sup> Estas traduzem-se numa diminuição de 5% a 20% do VH, não proporcional ao tempo de duração da dieta,<sup>33,35</sup> dado que a percentagem máxima de peso perdido se atinge entre a segunda e a quarta semana.<sup>33,36</sup>

Além disso, há evidências que uma redução modesta de 10% do peso inicial se traduz numa diminuição de apneia de sono, complicações cardiovasculares e tromboembólicas, inflamação e glicemia.<sup>31,37</sup> A probabilidade de complicações parece duplicar em doentes que aumentam 5% de peso em comparação com aqueles que o reduzem em 10%.<sup>10,32</sup>

É consensual que a perda ponderal pré-operatória é preditora da perda de peso no primeiro ano após a intervenção,<sup>38</sup> mantendo-se até aos 4 anos após a cirurgia uma correlação significativa entre a perda ponderal pré e pós-cirúrgica.<sup>27,39,40</sup>

Assim, no acompanhamento pré-operatório, a perda de peso prévia à cirurgia deve ser fortemente encorajada.<sup>21</sup> Porém, tornar essa perda mandatória e condicional para acesso à cirurgia é um tema controverso e não consensual.<sup>14,15,38,41-43</sup>

## 4. Terapêutica nutricional no pré-operatório

Conforme referido anteriormente, é corrente na literatura a utilização de dietas restritivas nas semanas prévias à cirurgia. Porém, o tipo de abordagem é variável (hipoenergética, baixo teor em hidratos de carbono (HC), utilização de substitutos de refeição, etc.), bem como a sua duração.<sup>31,34,44</sup>

Com o intuito de atingir perdas ponderais rápidas, têm surgido no mercado os substitutos de refeições. Porém, quando comparados os resultados destes substitutos (800 kcal/dia, 38% HC) com os de dietas com alimentos comuns de valor energético equivalente (800 kcal/dia, 52% HC), não parece haver qualquer vantagem.<sup>37</sup> Outros estudos reportam benefícios e segurança no recurso a dietas cetogénicas de muito baixo valor energético por curtos períodos de tempo,<sup>45</sup> contudo alertam para a necessidade da reintrodução gradual de HC e prescrição de uma dieta equilibrada na semana anterior à cirurgia,<sup>46</sup> bem como de acompanhamento em consultas de Nutrição.<sup>36,45,47</sup> Também a duração é variável (7-42 dias),<sup>44</sup> não devendo ultrapassar os 3 meses, sob risco de induzir estados catabólicos que comprometam a recuperação pós-cirúrgica.<sup>13</sup>

Numa revisão sistemática em que foram comparados os efeitos de dietas com diferentes aportes energéticos (450 a 1520 Kcal/dia), não se verificaram diferenças significativas nas perdas ponderais conseguidas. Isto parece indicar que a duração, e sobretudo, a adesão à dieta são fatores importantes na resposta obtida, tão ou mais importantes que o valor energético.<sup>35</sup> Numa outra revisão sistemática recente, os autores referem que uma dieta pré-operatória com 700 a 1050 Kcal/dia, moderada em HC (<50% VET) e lípi-

dos (<35% VET), e rica em proteínas (>20% VET) pode permitir uma perda ponderal de 5% em 3 semanas.<sup>45</sup>

Efeitos adicionais da dieta prévia à cirurgia incluem a seleção dos doentes mais motivados, a habituação destes a ingestas mais moderadas, e a redução dos índices de comorbilidades.<sup>31,48</sup>

Uma dieta hipoenérgica constitui a via mais segura para se conseguir uma redução ponderal prévia à CBM.<sup>49</sup> Contudo, em casos e centros clínicos selecionados, é segura a utilização de protocolos limitados no tempo (4-6 semanas) de dietas de muito baixo valor energético,<sup>50</sup> ou mesmo de dietas cetogénicas (1-2 semanas) desde que com acompanhamento em consultas de Nutrição mais frequente (i.e. semanal).<sup>36,45,47</sup>

### III. Orientação Nutricional no Pós-Operatório

O acompanhamento e a intervenção nutricional dos doentes submetidos a CBM deve ser realizada pelo nutricionista, desde a identificação do risco nutricional e avaliação do estado nutricional, definição do diagnóstico nutricional e prescrição de um plano alimentar individualizado.<sup>51</sup>

A revisão da bibliografia mostra que, independentemente do tratamento cirúrgico da obesidade, a modificação dos hábitos alimentares inclui principalmente a redução do valor energético dos alimentos consumidos e alteração do tipo, consistência e volume.<sup>52</sup> As recomendações alimentares após CBM baseiam-se, de acordo com a tolerância do doente, na progressão gradual da consistência e textura dos alimentos, e no volume das refeições, ao longo de 1 a 3 meses.<sup>13,52-55</sup> Divide-se em várias fases, devendo iniciar-se e progredir de dieta líquida, pastosa/cremosa, mole e daí a sólida. É importante durante este período promover a adequação da ingestão alimentar, de modo a prevenir possíveis défices nutricionais. Para tal, o aporte energético deve corresponder no mínimo a 80% das necessidades energéticas, calculadas para o peso de referência do doente, garantindo o aporte adequado de macronutrientes (Tabela 1).

Quando da alta hospitalar, o doente deve ser informado relativamente ao plano alimentar a cumprir e à sua progressão em relação aos alimentos e volumes a ingerir. Deve também ser alertado acerca de possíveis complicações (náuseas, vômitos, enfartamento, etc).<sup>13,55</sup>

#### 1ª FASE: Dieta líquida

Terminado o jejum cirúrgico, o doente deve ser orientado pelo nutricionista quanto aos volumes e composição da dieta líquida, progredindo de líquidos claros até dieta líquida completa durante um período de até 3 semanas.<sup>13,52,55</sup> Um dos objetivos desta fase é, não só garantir um adequado aporte nutricional do doente, como assegurar a ingestão de proteína de forma a otimizar a recuperação pós operatória, minimizar a perda de massa muscular e facilitar a introdução gradual dos alimentos nas suas diferentes consistências (até aos alimentos de consistência sólida).<sup>52,53</sup> Para tal, deve ser fornecido entre 1,1-1,5 g proteínas/kg peso referência/dia (equivalente a 60-80 g proteínas/dia), e no caso de cirurgias mal-absortivas até 2,1 g/kg/dia (equivalente a 90-120 g proteínas/dia).<sup>13,52,55</sup> De modo a assegurar a adequada ingestão de proteína e energia, é necessário o recurso à suplementação proteica e energética. É também necessário iniciar suplementação vitamínica/mineral<sup>13,56</sup> (Tabela 1).

Nas primeiras 24 horas, após indicação clínica de início de ingestão oral, o doente deve iniciar líquidos claros: água e infusões sem adição de açúcar, em pequenas porções de 30-60 mL,<sup>56</sup> nun-

ca superando os 125 mL/refeição neste período. Segue-se a progressão da dieta, distribuída em várias refeições ao longo do dia (mínimo 8), que deve evoluir para sopa triturada de legumes com carne, sumo de fruta ou néctar sem adição de açúcar, leite e iogurtes líquidos com reduzido teor lipídico e sem adição de açúcar (ou bebidas vegetais, se não tolerar lácteos). Os volumes devem aumentar gradualmente até ao máximo de 180 mL/refeição, de acordo com o valor energético total (VET) calculado (Tabela 1).

Deve ser suprimido o consumo de cafeína (café, chá e outras bebidas ricas em cafeína), bebidas gaseificadas, açucaradas, e alcoólicas, açúcar, mel, e alimentos ricos em gordura.<sup>13,52,56</sup>

Em relação à hidratação, esta inclui a ingestão de pelo menos 1000 mL/dia de água ou infusões de ervas sem adição de açúcar ou de mel, à temperatura ambiente. Deve ser realizada no intervalo das refeições, entre 100-125 mL, durante 15 a 30 minutos, e espaçada das mesmas.<sup>56</sup>

O doente deve ingerir lentamente as refeições (duração mínima de cada refeição de cerca de 20 minutos), parando assim que se sintam satisfeitos e sem ultrapassar os volumes definidos.<sup>13,56</sup>

A importância de assegurar o cumprimento da dieta líquida assenta na prevenção de sintomas gastrointestinais como: náuseas, vômitos e refluxo gastroesofágico.<sup>13,53,56</sup>

#### 2ª FASE: Dieta pastosa/cremosa

Após a dieta líquida, os doentes são aconselhados a progredir para alimentos de consistência pastosa, com a duração de até 3 semanas. O objetivo desta fase é treinar a mastigação e o tempo de refeição,<sup>57</sup> encorajando o doente a mastigar adequada e lentamente (mastigar 10 a 15 vezes cada porção) as pequenas porções de alimentos antes de engolir.<sup>58</sup> A transição para esta fase, deve ser feita de acordo com a tolerância e as necessidades individuais.

A composição das refeições deve incluir preparações sob a forma de purés, cremes, picados, com alimentos macios e húmidos.<sup>13,59</sup> Estes alimentos devem conter um reduzido teor em lípidos e elevado conteúdo em proteína de alto valor biológico.<sup>24,58-60</sup> É essencial durante esta fase priorizar a ingestão proteica à refeição.<sup>58,60</sup> O'Donnell salienta a importância da ingestão de, pelo menos, 50 a 60 g de proteínas/dia.<sup>61</sup> Assim, a ingestão diária de proteína após cirurgia deve ser assegurada de acordo com as recomendações.<sup>13,52</sup> Alguns autores reforçam, ainda, a ingestão diária de 30 g de proteína, em mais do que uma refeição, como forma de prevenção da perda de massa muscular e óssea.<sup>60</sup> No que diz respeito à distribuição dos restantes macronutrientes após cirurgia (*bypass* gástrico em *Y de Roux* e *sleeve* Gástrico), alguns autores sugerem entre 35% a 48% do VET sob a forma de HC (considerando o aporte mínimo de 130 g HC/dia), priorizando os HC complexos, e o restante percentual energético (excluindo o VET referente a proteínas e HC) ser distribuído sob a forma de lípidos.<sup>13,52,56</sup> (Tabela 1).

Os alimentos permitidos na composição da dieta incluem os ovos mexidos ou em omelete; os purés de vegetais, batata, arroz ou massa, com peixe, carne magra, aves ou ovos, todos bem cozinhados e triturados; as leguminosas cozidas e reduzidas a puré; os iogurtes naturais ou aromatizados magros sem adição de açúcar; o queijo cottage, requeijão ou queijo fresco 0% gordura; e a fruta cozida/assada em puré.<sup>13,58</sup> de acordo com o VET calculado. Tal como descrito anteriormente, devem ser evitadas as bebidas gaseificadas, bebidas alcoólicas, sumos industrializados, café, chás (ricos em cafeína), alimentos com elevado teor de açúcar e gordura, e hortícolas fibrosos.<sup>57</sup>

Em média, nesta fase, recomenda-se a ingestão de 150 a 180 g



ou mL de alimento por refeição, com intervalos de pelo menos 2 horas entre elas,<sup>57</sup> de acordo com a tolerância do doente. O volume máximo por refeição não deverá ultrapassar os 200 mL (Tabela 1).

Recomenda-se separar os alimentos líquidos dos sólidos, evitando beber 15 minutos antes ou 30 minutos depois da refeição.<sup>13</sup> É importante manter a hidratação entre as refeições e aumentar gradualmente a ingestão de líquidos (água ou infusões) pelo menos até 1500 mL/dia.<sup>58,60</sup>

A educação alimentar e a manutenção da suplementação nutricional são fundamentais. Sem isso o resultado pode ser comprometido.

### 3ª FASE: Dieta mole/sólida

O objetivo final da progressão alimentar após a cirurgia é a adoção de uma alimentação equilibrada com alimentos sólidos. A partir da sétima semana após cirurgia poderá iniciar-se a introdução dos alimentos sólidos, dependendo da tolerância individual. Esta consiste na progressão gradual da consistência da alimentação (alimentos de consistência cremosa – picada – fragmentada, até à consistência dita “normal”) e do aumento do volume das refeições.<sup>62</sup>

A alimentação deve evoluir gradualmente, permitindo um aporte nutricional satisfatório, de acordo com a prescrição nutricional elaborada para o utente. Inicialmente, e tendo em conta que a ingestão de proteínas deve ser privilegiada, como já referido, é importante cumprir com as recomendações<sup>13,52,55</sup> conforme descrito na Tabela 1. Para tal, deve escolher-se proteínas de alto valor

biológico, consumindo carnes, peixes e ovos sob a forma picada e desfiada (ex.: almôndegas ou hambúrgueres preparados em casa, ovos mexidos e tortilhas). A utilização de suplementos modulares proteicos pode ser prescrita.<sup>13,63,64</sup>

Os métodos culinários tipo purés, esparregados, caldeiradas e estufados em cru com adição de pouca gordura (conforme distribuição do VET) devem ser privilegiados, em prol de grelhados ou assados na brasa que tornam a ingestão dos alimentos sólidos mais difícil (devido à pouca humidade e dificuldade de mastigação).<sup>13,53,65</sup>

O plano alimentar prescrito deve promover o conforto e a qualidade de vida do doente, garantindo sempre o aporte energético e nutricional possível e indicado para o indivíduo.<sup>13</sup>

A CBM não está isenta de riscos, e o não cumprimento das orientações e do plano alimentar prescrito, que pode estar associado, entre outros, à introdução precoce de alimentos sólidos ou à ingestão excessiva de alimentos líquidos e pastosos, à inadequada hidratação, ao aumento da velocidade da mastigação, à ausência de peças dentárias, ao consumo excessivo de açúcares simples, pode manifestar-se no desenvolvimento de sintomas tais como náuseas, vômitos, alterações da motilidade intestinal, desidratação, síndrome de *dumping*, hipoglicemias, défices nutricionais, entre outros.<sup>13,53,65</sup>

Como resumo, as seguintes recomendações gerais devem ser tidas em consideração:<sup>13,53,65</sup>

- Repartir as refeições ao longo do dia;
- Cortar os alimentos em pequenas porções e mastigar lentamente;

Tabela 1. Orientação nutricional no pós-operatório. <sup>13,52-58, 65, 74, 76-79</sup>

<b>1ª Fase: Dieta líquida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duração:</b> até 3 semanas</li> <li>• <b>1<sup>as</sup> 24 horas:</b> líquidos claros (água e infusões sem adição de açúcar) em pequenas porções de 30-60 mL até um máximo de 125 mL/refeição.</li> <li>• <b>Evolução:</b> líquidos completos (sopa triturada de legumes com carne/peixe/ovo, sumo de fruta/néctar sem adição de açúcar, lacticínios com reduzido teor lipídico e sem adição de açúcar); aumento gradual dos volumes até um máximo de 180 mL/refeição.</li> <li>• Utilizar suplementação proteica e energética individualizada.</li> <li>• Iniciar suplementação vitamínica-mineral, de alta potência, preventiva, dirigida ao método cirúrgico e necessidades nutricionais.</li> </ul>
<b>2ª fase: Dieta pastosa/cremosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duração:</b> até 3 semanas</li> <li>• <b>Evolução:</b> preparações com alimentos macios e húmidos, sob a forma de purés, cremes, picados, com reduzido teor lipídico (de acordo com o VET); volume por refeição entre 150-180 g ou mL, até um máximo de 200 g ou mL/refeição.</li> <li>• <b>Alimentos a introduzir:</b> purés de vegetais, batata, arroz ou massa com carne/peixe/ovo bem triturados, ovos mexidos ou em omelete, puré de leguminosas, iogurtes sem adição de açúcar, requeijão 0% gordura, queijo <i>cottage</i>, queijo fresco 0% gordura, fruta assada/cozida em puré, pão sob a forma ensopada (em leite, por exemplo).</li> <li>• Manter suplementação proteica e energética individualizada, se necessário.</li> <li>• Manter suplementação vitamínica-mineral.</li> </ul>
<b>3ª fase: Dieta mole/sólida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duração:</b> A partir da 7ª semana, conforme tolerância.</li> <li>• <b>Evolução:</b> progressão gradual da consistência dos alimentos (cremosa - picada - fragmentada, até à “normal”) e do volume das refeições, até um máximo de 400 g/refeição.</li> <li>• <b>Alimentos a introduzir:</b> carne ou peixe sob a forma picada ou desfiada, ovos mexidos, tortilhas, purés (de batata ou de vegetais), arroz ou massa bem cozinhados, cereais pouco processados, fruta crua de consistência mole.</li> <li>• <b>Culinária:</b> caldeiradas e estufados em cru com pouca adição de gordura (de acordo com VET).</li> <li>• Ponderar suplementação proteica e energética.</li> <li>• Manter suplementação vitamínica-mineral.</li> </ul>
<b>Recomendações gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VET diário 25-30 kcal/kg PR/dia. O aporte energético inicial deve corresponder no mínimo a 80% das necessidades energéticas diárias.</li> <li>• 1,1-1,5 g proteínas/kg PR/dia (≈60-90 g proteínas/dia); em cirurgias mal-absortivas até 2,1 g/kg PR/dia (≈90-120 g proteínas/dia). Preferir proteínas de alto valor biológico.</li> <li>• 35%-48% do VET em hidratos de carbono (aporte mínimo 130 g/dia), dando preferência aos complexos.</li> <li>• Restante % do VET sob a forma de lípidos.</li> </ul>

- Privilegiar e ingerir alimentos ricos em proteína de elevado valor biológico em todas as refeições;
- Manter um aporte adequado de hidratos de carbono complexos ao longo do dia;
- Promover a ingestão de alimentos naturalmente ricos em fibras;
- Fazer a transição adequada de consistências e volumes. Logo que possível optar por alimentos sólidos, pois contribuem para maior saciedade;
- Cumprir rigorosamente os volumes e quantidades de alimentos prescritos no plano alimentar;
- Excluir açúcares simples e alimentos ricos em gordura;
- Evitar a ingestão de bebidas gaseificadas, açucaradas e bebidas alcoólicas, optando sempre por ingerir água fora das refeições atingindo a hidratação adequada e segura;
- Alguns alimentos a evitar: açúcar, mel, chocolate, cacau, cremes, gelados, leite condensado, molhos, natas, fritos, enchidos e fumados, sobremesas doces, pipocas, bolachas de milho ou arroz tufado, pão de forma ou pão branco, frutos oleaginosos, carne fibrosa, bacalhau.

#### IV. Determinantes de sucesso na manutenção de peso perdido

Os factores que mais se associam à manutenção de peso perdido são as alterações de estilo de vida, a literacia nutricional, o comportamento alimentar, designadamente a adoção de escolhas alimentares consideradas saudáveis, tais como: tomar o pequeno-almoço, fazer mais de 5 refeições ao dia, fazer refeições em casa, envolvimento no planeamento e elaboração das refeições, mastigar lentamente, fazer pausas entre cada garfada e fazer refeições de 20-30 minutos.<sup>12,28,66,67</sup> Efetivamente, sendo a limitação do volume das refeições um dos mecanismos de atuação da CBM, verifica-se que as escolhas alimentares influenciam mais o reganho ponderal que o próprio volume das mesmas.<sup>68</sup>

Assim, os determinantes de sucesso para a manutenção de peso perdido, devem ser avaliados e a sua adoção estimulada e monitorizada nas consultas de nutrição desde o pré-operatório.<sup>13,69</sup> Vários estudos evidenciam que a própria adesão ao acompanhamento nutricional regular, no pré e pós-operatório, contribui significativamente para a perda ponderal após cirurgia<sup>70,71</sup> e previnem o reganho ponderal.<sup>72</sup>

Outros fatores promotores da preservação do peso perdido são<sup>72</sup>:

- Compreender o modo de funcionamento do procedimento cirúrgico;
- Adquirir estratégias para a monitorização das escolhas alimentares;
- Evitar a ingestão prolongada de alimentos líquidos ou em puré, pois apresentam menor saciedade;
- Prescrever suplementação nutricional individualizada;
- Assegurar, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade física moderada;
- Manter acompanhamento médico, nutricional e psicológico para toda a vida.

#### V. Suplementação Nutricional

Doentes submetidos a CBM apresentam maior risco de desenvolver deficiências nutricionais pela limitação na ingestão e absorção de diferentes nutrientes.<sup>17,73</sup>

As implicações dos procedimentos de CBM no estado nutricional do doente devem-se, especificamente, às alterações anatómicas e fisiológicas que prejudicam as vias de ingestão e/

ou absorção. Uma boa compreensão da fisiologia de absorção do trato gastrointestinal é importante para compreender as potenciais deficiências nutricionais após a cirurgia. Os vários procedimentos inerentes à CBM têm características próprias, no que respeita à dimensão da bolsa gástrica e tamanho das ansas biliopancreática e alimentar. Além disso, não deve ser descurada a variabilidade técnica inter-cirurgião. Assim, é imperativo que se estabeleça uma via de comunicação efetiva na equipa interdisciplinar para que se implemente a terapêutica nutricional adequada.

A má absorção de nutrientes é umas das explicações para a perda de peso alcançada com o uso de técnicas malabsortivas como a derivação biliopancreática clássica (BPD), a derivação biliopancreática com desvio duodenal (BPD-DS) ou *bypass* gástrico duodeno-ileal com gastrectomia vertical (SADI-S), sendo que cerca de 25% de proteína e 72% de gordura deixam de ser absorvidos. Automaticamente, nutrientes que dependem da ingestão alimentar de gordura para serem absorvidos, como as vitaminas lipossolúveis e o zinco, estão mais suscetíveis a uma má absorção nesse tipo de procedimento.<sup>56,74</sup>

Neste contexto, estão bem descritos na literatura a possibilidade de ocorrência de défices nutricionais, mais concretamente, défices vitamínicos e minerais. Estes défices variam a sua magnitude consoante o tipo de cirurgia, sendo que as cirurgias malabsortivas são responsáveis por carências nutricionais mais marcadas.

Vitaminas e minerais são fatores e cofatores essenciais em muitos processos biológicos que regulam o peso corporal direta ou indiretamente. Os benefícios metabólicos desses micronutrientes no controle da perda de peso incluem a regulação do apetite, da fome, da absorção de nutrientes, da taxa metabólica, do metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, das funções das glândulas tireóideia e suprarrenais, do armazenamento de energia, da homeostase da glicose, de atividades neurais, entre outros. Assim, a adequação de micronutrientes é importante não só para a manutenção da saúde, mas também para obter o máximo sucesso na perda de peso e sua manutenção a longo prazo.<sup>56,75,76</sup>

Os sintomas de deficiência de micronutrientes são geralmente inespecíficos, em níveis subclínicos, e o exame físico pode não ser confiável para o diagnóstico precoce sem que haja uma confirmação laboratorial. Os sinais clínicos específicos só são perceptíveis na fase mais evoluída da deficiência.<sup>76</sup>

Considerando o crescente número de CBM realizadas atualmente e a presença de deficiências nutricionais constantes nesses doentes, abordaremos nesta revisão algumas formas de suplementação nutricional propostas atualmente na literatura, com o objetivo de auxiliar a melhor seleção de nutrientes.

#### 1. Pré-operatório

Todos os candidatos a CBM devem ser avaliados de acordo com as normas/orientações locais, nacionais e internacionais, onde se inclui o despiste de potenciais défices nutricionais e, caso aplicável, a sua reposição.

Também pela alimentação inadequada da generalidade dos candidatos a CBM, principalmente ao nível do baixo consumo de hortofrutícolas, da habilitação pré-cirúrgica e da terapêutica nutricional inerente a este quadro, deverá ser feita, a título preventivo, a prescrição de suplementação multivitamínica e mineral.<sup>75</sup>

Estudos *in vivo* têm demonstrado que algumas deficiências nutricionais como vitamina A, vitamina D e zinco estão concomitantemente presentes na obesidade, possivelmente por exercerem papel importante na regulação da adiposidade e nos mecanismos de regulação do apetite.<sup>56,75,76</sup>

## 2. Pós-operatório

A suplementação multivitamínica e mineral preventiva na CBM é condição obrigatória e deve ser iniciada logo após a alta clínica e, pelo menos no primeiro mês pós-cirurgia, deverá optar-se pela forma mastigável ou bebível.<sup>26,77</sup>

Em todos os procedimentos cirúrgicos relativos à CBM deverá assumir-se a suplementação multivitamínica e mineral com carácter “vitalício”, salvo condição clínica que o contraindique.<sup>29,73</sup>

É imperativo que os défices nutricionais sejam avaliados laboratorialmente de forma regular, de acordo com as normas/orientações locais, nacionais e internacionais, e que a suplementação preventiva seja ajustada ao doente e à sua condição médica e cirúrgica (Tabela 2).<sup>29,77-79</sup>

A suplementação multivitamínica e mineral generalista está disponível no mercado Português através de várias fórmulas comerciais que, embora ajustem os seus produtos a situações específicas (género feminino, gravidez, mais de 50 anos, entre outras) e, embora alguns micronutrientes atinjam 100% da dose diária de referência, mesmo dobrando a dose, não são os mais adequados à população submetida a CBM.

Em Portugal, (um dos países pioneiros na utilização da suplementação multivitamínica e mineral, específica para CBM), existem 3 “marcas” (Bariatric inspire®, Barovit® e Fit for me®) que comercializam produtos direcionados aos vários tipos de procedimento cirúrgico (Tabela 3).

Embora a suplementação específica seja nutricionalmente superior à generalista, no contexto da CBM, existem também di-

Tabela 2. Recomendação de suplementação multivitamínica e mineral preventiva na cirurgia bariátrica/metabólica<sup>29, 55, 74, 76-79</sup>

	LSG	LRYGB	OAGB/LPRYGB	BPD/BPD-DS/SADI-S
<b>Vitamina A</b> [DDR 800 µg/dia]	5000 – 10000 UI/dia	5000 – 10000 UI/dia	5000 – 10000 UI/dia	10000 UI/dia = 3000 µg/dia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na gravidez, em doentes submetidas a BPD, BPD-DS, SADI-S: não deverá exceder 5000 UI/dia (avaliar trimestralmente).</li> <li>- Na gravidez, preferir betacaroteno, preferencialmente desde a pré-concepção.</li> <li>- Na gravidez, deverão evitar-se fórmulas com retinol (potencial efeito teratogénico).</li> </ul>			
<b>Tiamina (B1)</b> [DDR 1,1 mg/dia]	No mínimo 12 mg/dia, preferencialmente 50 mg/dia [Atingível com o uso da suplementação multivitamínica e mineral de alta potência]			
<b>Ácido Fólico</b> [DDR 200 µg/dia]	400 – 800 µg/dia 800 – 1000 µg/dia [mulheres em idade fértil]			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regra geral, atingível com o uso da suplementação multivitamínica e mineral de alta potência.</li> <li>- Suplementação de folato &gt;1000 µg/dia poderá mascarar défices de vitamina B12.</li> </ul>			
<b>Vitamina B12</b> [DDR 2,5 µg/dia]	Oral: 350 – 500 µg/dia Intramuscular: 1000 µg/mês ou 3000 µg/semestral			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Regra geral, atingível com o uso da suplementação multivitamínica e mineral de alta potência.</li> <li>- A metformina poderá concorrer para o défice de vitamina B12.</li> </ul>			
<b>Vitamina D</b> [DDR 5 µg/dia]	400 – 800 UI/dia (aceite como insuficiente) 3000 UI/dia até 25(OH)D atingir valores >30 ng/mL			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A suplementação com D3 (colecalciferol) tem efeito superior à D2 (ergocalciferol).</li> <li>- Poderá haver a necessidade de valores &gt;6000 UI/dia ou 50000 UI/semana, especialmente nas cirurgias malabsortivas.</li> </ul>			
<b>Cálcio</b> [DDR 800 mg/dia]	1200 – 1500 mg/dia	1200 – 1500 mg/dia	1500 – 2000 mg/dia	1800 – 2400 mg/dia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deverá garantir-se um espaço temporal &gt; 2 horas entre a toma do multivitamínico e mineral (com ferro) e do cálcio.</li> <li>- A toma de cálcio, preferencialmente na forma de citrato de cálcio, deve ser repartida em doses de até 500-600 mg.</li> <li>- O carbonato de cálcio deve ser tomado com as refeições e o citrato de cálcio com ou fora das refeições.</li> <li>- O aporte adequado de cálcio dever ser garantido através da dieta + suplementação preventiva.</li> </ul>			
<b>Ferro</b> [DDR 14 mg/dia]	>18 mg/dia proveniente do multivitamínico e mineral (género masculino e doentes sem história de anemia) 45 – 60 mg/dia proveniente do multivitamínico e mineral + dieta (mulheres com ciclo menstrual e doentes submetidos a LSG/LRYGB/OAGB/BPD)			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deverá garantir-se um espaço temporal &gt; 2 horas entre a toma do ferro e do cálcio.</li> <li>- Evitar a toma de ferro com alimentos ricos em fitatos e polifenóis.</li> <li>- Vitamina C aumenta a absorção do ferro por promover a conversão do ferro férrico em ferro ferroso.</li> <li>- Cerca de 75 mg de vitamina C aumenta a absorção do ferro não heme em 3 a 4 vezes.</li> </ul>			
<b>Zinco</b> [DDR 10 mg/dia]	8 – 11 mg/dia	8 – 22 mg/dia	8 – 22 mg/dia	16 – 22 mg/dia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para minimizar o risco de défice de cobre deverá estabelecer-se um rácio de 8 – 15 mg zinco para 1 mg de Cobre.</li> <li>- Doses elevadas de zinco (&gt; 50 mg por longos períodos) poderão induzir défices de cobre.</li> </ul>			
<b>Cobre</b> [DDR 1 mg/dia]	1 mg/dia	2 mg/dia	2 mg/dia	2 mg/dia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para minimizar o risco de défice de cobre deverá estabelecer-se um rácio de 8 – 15 mg zinco para 1 mg de cobre.</li> <li>- Gluconato e sulfato de cobre são as formas recomendadas para suplementação.</li> </ul>			

DDR: dose diária de referência para adultos saudáveis (Regulamento UE 1169/2011); LSG: sleeve gástrico; LRYGB: bypass gástrico em Y de Roux; OAGB/LPRYGB: bypass gástrico de anastomose única/bypass gástrico de bolsa longa em Y de Roux; BPD/BPD-DS/SADI-S: derivação biliopancreática clássica ou com desvio duodenal/bypass gástrico duodeno-ileal com gastrectomia vertical.

Tabela 3. Sugestão de protocolo de suplementação multivitamínica e mineral preventiva na cirurgia bariátrica/metabólica<sup>29, 55, 74, 76-79</sup>

	LSG	LRYGB	OAGB/LPRYGB	BPD/BPD-DS/SADI-S
<b>BARIATRIC INSPIRE®</b>	Bariatric morango ou citrus ou plus: 1 id	Bariatric morango ou citrus ou plus: 2 id	Bariatric morango ou citrus ou plus: 2 id	-
<b>BAROVIT®</b>	Barovit <i>Sleeve</i> : 1 id + Citrato de cálcio: 1 id (até 500 mg)	Barovit <i>Bypass</i> : 1 id + Citrato de cálcio: 2 id (até 500 mg/toma)	Barovit <i>Bypass</i> : 1 id + Citrato de cálcio: 2 id (até 500 mg/toma)	-
<b>FIT FOR ME®</b>	WLS <i>Optimum</i> : 1 id + Calcium plus ou forte: 1 id	WLS Forte: 1 id + Calcium plus ou forte: 2 id	WLS Primo: 1 id + Calcium plus ou forte: 2 id	WLS <i>Maximum</i> : 1 id + vitamina A: 1 id + Calcium plus ou forte: até 3 id

**BARIATRIC INSPIRE:**

1. A versão "morango/citrus" é mastigável e a versão "plus" é para deglutir.
2. No caso de toma múltipla esta deve ser separada.

**BAROVIT:**

1. A marca não comercializa a versão mastigável nem cálcio, como tal, deve ser adquirido, preferencialmente, na forma de citrato de cálcio.
2. O multivitamínico e mineral contém vitamina A na forma de betacaroteno (apto para grávidas).

**FIT FOR ME:**

1. A marca comercializa cálcio na forma de citrato de cálcio em versão mastigável ou para deglutir.
2. Os produtos WLS *Optimum* e *Forte* são, também, comercializados na versão mastigável, sendo que, neste caso o ferro é deglutido à parte (o ferro é fornecido conjuntamente com o WLS *Forte*).

ferenças entre as 3 marcas comercializadas em Portugal que as hierarquizam no momento da escolha adequada da prescrição. Por isso, deverá ser avaliada a composição nutricional, as características organolépticas, a disponibilidade financeira do doente, a expectativa de adesão à prescrição e fatores que a poderão influenciar, entre outros indicadores.

Devido à variação individual na absorção de nutrientes, à taxa de adesão à terapêutica, entre outros fatores, a suplementação multivitamínica e mineral de alta potência, preventiva, não invalida a possível necessidade de reposição, em paralelo, de determinadas vitaminas e/ou minerais, pelo que é de extrema importância o acompanhamento regular e prolongado por equipas interdisciplinares e especializadas de acordo com as linhas de orientação nacionais e internacionais.<sup>29,77-79</sup>

### 3. Défices mais comuns e sua prevenção<sup>80-82</sup>

#### Vitamina A

Desempenha um papel relevante ao nível da visão, diferenciação e proliferação celular, crescimento embrionário e fetal. As vitaminas lipossolúveis (A, E, K) poderão apresentar maior défice nas cirurgias malabsortivas (BPD, BPD-DS, SADI-S). Em défice, poderá ocorrer cegueira noturna, xerofthalmia, xerose, entre outras complicações.

**Fontes alimentares:** alimentos de origem animal, fruta e hortícolas de cor verde escura, laranja e amarela.

#### Tiamina (Vitamina B1)

Atua como coenzima no metabolismo dos hidratos de carbono e dos aminoácidos de cadeia ramificada. A sua deficiência está associada à ingestão alimentar diminuída, vômitos persistentes e alcoolismo crónico. As manifestações clínicas poderão ser beribéri, encefalopatia de Wernick e a síndrome de Korsakoff.

**Fontes alimentares:** cereais pouco processados, grãos, carne de porco, vísceras.

#### Folato (Ácido Fólico)

Coenzima no metabolismo do ácido nucleico e aminoácidos. Em défice poderá desenvolver-se anemia macrocítica e nas grávidas, aumentar o risco de defeito do tubo neural.

**Fontes alimentares:** vegetais de folha verde, leguminosas, legumes, fruta, carne de frango.

#### Vitamina B12

Essencial do ponto de vista hematológico e neurológico. As reservas hepáticas de cobalamina são altas mas os défices poderão surgir logo após o primeiro ano pós-operatório. Na CBM, em virtude da diminuição dos sucos gástricos e fator intrínseco, poderão ocorrer défices que originam anemia megaloblástica e alterações neurológicas irreversíveis, incluindo a demência. Apenas 1% da vitamina B12 oral é absorvida por difusão passiva e não depende do fator intrínseco.

**Fontes alimentares:** fígado, carne, peixe, ovo, leite e derivados.

#### Vitamina D

A prevalência do défice nesta vitamina é alta. Está diretamente relacionada com a densidade mineral óssea, aumenta a eficácia da absorção intestinal do cálcio e do fósforo. Regula, também, os sistemas muscular, imunitário e cardiovascular. É uma vitamina lipossolúvel, obtida pela exposição solar, dieta e suplementos.

**Fontes alimentares:** bebidas fortificadas como o leite, bebidas e cremes vegetais, cereais pequeno-almoço, peixes gordos, ovos (gema), pão escuro.

#### Cálcio

Mineral importante na saúde óssea, dentária, função nervosa, muscular e coagulação sanguínea. O seu défice poderá originar câibras, fraqueza muscular, osteoporose. Principalmente nas cirurgias malabsortivas é importante suplementar adequadamente a dieta.

**Fontes alimentares:** laticínios, hortícolas de cor verde escura, leguminosas, sementes e frutos gordos.

## Ferro

Componente essencial da hemoglobina. É o déficit nutricional mais comum, incluindo na população bariátrica. O seu déficit poderá originar fadiga, baixa capacidade de concentração, anemia. Na alimentação o ferro disponível é do tipo heme (de origem animal e melhor absorvido) e não heme (origem vegetal).

**Fontes alimentares:** vísceras, carne, peixe, leguminosas, cereais pouco processados, vegetais de cor verde escura.

## Zinco

É um mineral essencial para as funções metabólicas, acuidade do paladar e tem um papel importante no sistema imunitário. O seu déficit é comum, principalmente, após procedimentos malabsortivos e manifesta-se por risco aumentado de infeções, alopecia, dermatite, diarreia, dificuldade na cicatrização.

**Fontes alimentares:** vísceras, carne, peixe, laticínios, ovos, leguminosas, cereais pouco processados, sementes, frutos gordos.

## Cobre

Raramente avaliado laboratorialmente na CBM, mas não deve ser descurado, uma vez que, em déficit poderá originar anemia, neutropenia, mas também, neuropatia e mielopatia semelhante à causada pelo déficit de vitamina B12.

**Fontes alimentares:** vísceras, carne, peixe, marisco, cereais pouco processados, sementes.

## VI. Conclusão

Conforme referido inicialmente, o objetivo é que este documento funcione como instrumento de trabalho e de uniformização da abordagem nutricional na CBM.

De modo a fornecer uma visão geral de todos os elementos a considerar para uma melhor intervenção, foi realizada uma pesquisa bibliográfica recente e alargada, acrescida da opinião dos diferentes elementos deste grupo de trabalho constituído por nutricionistas com larga experiência nesta área, afetos aos vários Centros de Tratamento da Obesidade do Serviço Nacional de Saúde.

Com este documento pretende-se assim elucidar relativamente às melhores práticas na abordagem nutricional do indivíduo candidato e/ou submetido a CBM, considerando também as características e necessidades únicas de cada indivíduo, bem como as particularidades de cada equipa multidisciplinar e do centro de tratamento.

## Responsabilidades Éticas

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

**Suporte Financeiro:** O presente trabalho teve o patrocínio científico da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO).

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

## Ethical Disclosures

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

**Financial Support:** This work has received scientific sponsorship from Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO).

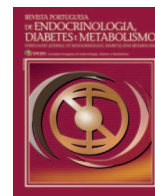
**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
2. World Health Organization. Infographic – Over 50% of people are overweight or obese. 2013. [accedido Dez 2019] Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-pics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics/infographic-over-50-of-people-are-overweight-or-obese-download>.
3. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física IAN-AF 2015-2016. Parte II Relatório. Porto: Universidade do Porto; 2017.
4. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. Obesity. 2014;22(Suppl 2):S41–S410.
5. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. Med Clin North Am. 2018;102:49–63.
6. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control after Bariatric Surgery. Diabetes Care. 2016;39:166–74.
7. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8:CD003641.
8. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. Gastroent Hepatol. 2017;71:487–500.
9. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith A, Yancy Jr WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. JAMA Surg. 2017;151:1046–55.
10. Cooper TC, Simmons EB, Webb K, Burns JL, Kushner RF. Trends in Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Bariatric Surgery. Obes Surg. 2015;25:1474–81.
11. Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, Portenier D, Torquati A. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. Surg Obes Relat Dis. 2016;12:1640–45.
12. Hawkins RB, Mehaffey JH, McMurry TL, Kirby J, Malin SK, Schirmer B, et al. Clinical significance of failure to lose weight 10 years after Roux-en-y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2017;13:1710–16.
13. Dagan SS, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Sandbank GK, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: Clinical practice. Adv Nutr. 2017;8:382–94.
14. Wass J, Finer N. Action on obesity: Comprehensive care for all. Clin Med. 2013;13:4–5.
15. Tewksbury C, Williams NN, Dumon KR, Sarwer DB. Preoperative Medical Weight Management in Bariatric Surgery: a Review and Reconsideration. Obes Surg. 2017;27:208–14.
16. Faria SL, Faria OP, de Alemlida Cardeal M, Ito MK. Effects of a very low calorie diet in the preoperative stage of bariatric surgery: A randomized trial. Surg Obes Relat Dis. 2015;11:230–37.
17. Direção-Geral da Saúde. Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica. Orientação n.º 028/2012 de 31/12/2012.
18. Homer CV, Tod AM, Thompson AR, Allmark P, Goyder E. Expectations and patients' experiences of obesity prior to bariatric surgery: A qualitative study. BMJ Open. 2016;6:e009289.
19. Sadhasivam S, Larson CJ, Lambert PJ, Mathiason MA, Kothari SN. Refusals, denials, and patient choice: reasons prospective patients do not undergo bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2007;3:531–35.
20. Alvarez R, Matusko N, Stricklen AL, Ross R, Buda CM, Varban OA. Factors associated with bariatric surgery utilization among eligible candidates: who drops out? Surg Obes Relat Dis. 2018;14:1903–10.
21. Schlottmann F, Nayyar A, Herbella FAM, Patti MG. Preoperative Evaluation in Bariatric Surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018;28:925-29.
22. Burgos MG. Nutrição em Cirurgia de Bariátrica. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2011.
23. Herrera MAR, Pomar MDB, Pernaute AS, Gracia AJT. Manual de obesidad mórbida. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editorial Médica Panamericana; 2015.
24. Diniz Silva AC, Tan HL, Norkute S. The Impact of Preoperative Eating

- Patterns on Weight Loss Outcomes After Different Types of Bariatric Surgery. *Bariatric Surg Pract Patient Care*. 2018;13:75–9.
25. Mitchell JE, King WC, Ph D, Courcoulas A, Dakin G, Elder K, Engel S, et al. Eating Behavior and Eating Disorders in Adults before Bariatric Surgery. *Int J Eat Disord*. 2015;48:215–22.
  26. Conceição EM, Utzinger LM, Pissetsky EM. Eating disorders and problematic eating behaviours before and after bariatric surgery: Characterization, assessment and association with treatment outcomes. *Eur Eat Disord Rev*. 2015;23:417–25.
  27. Ruiz-Tovar J, Boix E, Bonete JM, Martínez R, Zubiaga L, Díez M, et al. Effect of Preoperative Eating Patterns and Preoperative Weight Loss on the Short- and Mid-term Weight Loss Results of Sleeve Gastrectomy. *Cir Esp*. 2015;93:241–7.
  28. da Silva FB, Gomes DL, de Carvalho KM. Poor diet quality and postoperative time are independent risk factors for weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2016;32:1250–53.
  29. Parrott J, Frank I, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727–41.
  30. Cena H, De Giuseppe R, Biino G, Persico F, Ciliberto A, Giovannelli A, et al. Evaluation of eating habits and lifestyle in patients with obesity before and after bariatric surgery: a single Italian center experience. *Springerplus*. 2016;5:1467.
  31. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutton E, Mehran A, et al. Does weight loss immediately before bariatric surgery improve outcomes: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:713–21.
  32. Benotti PM, Still CD, Wood GC, Akmal Y, King H, El Arouzy H, et al. Preoperative Weight Loss Before Bariatric Surgery. *Arch Surg*. 2009;144:1150–55.
  33. Tarnoff M, Kaplan LM, Shikora S. An evidenced-based assessment of preoperative weight loss in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2008;18:1059–61.
  34. Holderbaum M, Casagrande DS, Sussenbach S, Buss C. Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:237–44.
  35. van Wissen J, Bakker N, Doodeman HJ, Jansma EP, Bonjer HJ, Houdijk APJ. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2016;26:251–56.
  36. González-Pérez J, Sánchez-Leenheer S, Delgado AR, González-Vargas L, Díaz-Zamudio M, Montejo G, et al. Clinical impact of a 6-week preoperative very low calorie diet on body weight and liver size in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2013;23:1624–31.
  37. Baldry EL, Aithal GP, Kaye P, Idris IR, Bennett A, Leeder PC, et al. Effects of short-term energy restriction on liver lipid content and inflammatory status in severely obese adults: Results of a randomized controlled trial using 2 dietary approaches. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1179–83.
  38. Krimpuri RD, Yokley JM, Seeholzer EL, Horwath EL, Thomas CL, Bardaro SJ. Qualifying for bariatric surgery: is preoperative weight loss a reliable predictor of postoperative weight loss? *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:60–64.
  39. Alger-Mayer S, Polimeni JM, Malone M. Preoperative weight loss as a predictor of long-term success following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18:772–75.
  40. Stefura T, Droś J, Kacprzyk A, Wierdak M, Proczko-Stepaniak M, Szymański M, et al. Influence of Preoperative Weight Loss on Outcomes of Bariatric Surgery for Patients Under the Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *Obes Surg*. 2019;29:1134–41.
  41. Gerber P, Anderin C, Thorell A. Weight loss prior to bariatric surgery: An updated review of the literature. *Scand J Surg*. 2015;104:33–39.
  42. Ochner CN, Dambkowski CL, Yeomans BL, Teixeira J, Pi-Sunyer XF. Pre-bariatric surgery weight loss requirements and the effect of preoperative weight loss on postoperative outcome. *Int J Obes*. 2012;36(11):1380–87.
  43. Cassie S, Menezes C, Birch DW, Shi X, Karmali S. Effect of preoperative weight loss in bariatric surgical patients: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:760–67.
  44. Baldry EL, Leeder PC, Idris IR. Pre-operative dietary restriction for patients undergoing bariatric surgery in the UK: Observational study of current practice and dietary effects. *Obes Surg*. 2014;24:416–21.
  45. Naseer F, Shabbir A, Livingstone B, Price R, Syn NL, Flannery O. The Efficacy of Energy-Restricted Diets in Achieving Preoperative Weight Loss for Bariatric Patients: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2018;28:3678–90.
  46. Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, Romano M, Cobellis L, Berselli T, et al. Metabolic effects, safety, and acceptability of very low-calorie ketogenic dietetic scheme on candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:1013–19.
  47. Leonetti F, Campanile FC, Coccia F, Capocchia D, Alessandrini L, Puzziello A, et al. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet Before Bariatric Surgery: Prospective Evaluation of a Sequential Diet. *Obes Surg*. 2015;25:64–71.
  48. Van de Weijert EJ, Ruseler CH, Elte JW. Long-term follow-up after gastric surgery for morbid obesity: Preoperative weight loss improves the long-term control of morbid obesity after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 1999;9:426–32.
  49. Pardo-Pacheco BR, Pérez-Cruz E, Nieto-Velázquez NG, Asbun-Bojalil J, Moreno-Eutimio MA. High-protein diet in morbidity obesity patient before bariatric surgery. *Cir Cir*. 2018;86:508-14.
  50. Edholm D, Kullberg J, Haenni A, Karlsson FA, Ahlström A, Hedberg N, et al. Preoperative 4-week low-calorie diet reduces liver volume and intrahepatic fat, and facilitates laparoscopic gastric bypass in morbidly obese. *Obes Surg*. 2011;21:345–50.
  51. Swan WI, Vivanti A, Hake-Smith NA, Hotson B, Orreval Y, Trostler N, et al. Nutrition Care Process and Model Update: Toward realizing people – Centered Care and outcomes management. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117:2003-14.
  52. Sivakumar J. Nutritional Management of bariatric surgical patients in the peri-operative setting. *J Obes Eat Disord*. 2018;4:1 doi: 10.21767/2471-8203.100033.
  53. Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The Bariatric Surgery Patient - Nutrition Considerations. *Aust Fam Physician*. 2013;42:547-52.
  54. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery - Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity*. 2009;17 Suppl 1:S1–70.
  55. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurlley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity*. 2013; 21(suppl 1):S1–S27.
  56. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, Reibel N, Quilliot D. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab*. 2009;35:544-57.
  57. Gaudencio A, Ferraz LM. Guia Prática Nutricional em Cirurgia Bariátrica. 1ª Ed. Editora Rubio. 2019.
  58. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, Wylezol M, Dulawa L. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:383-92.
  59. Garrido Júnior AB. Cirurgia da Obesidade. São Paulo: Atheneu Editora; 2003.
  60. Jastrzębska-Mierzyńska M, Ostrowska L, Wasiluk D, Konarzewska-Duchnowska E. Dietetic recommendations after bariatric procedures in the light of the new guidelines regarding metabolic and bariatric surgery. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66:13–9.
  61. O'Donnell K. Bariatric surgery: Nutritional concerns on the weigh down. *Prat Gastr*. 2004;14:33-48.
  62. Kulick D, Hark L, Deen D. The bariatric surgery patient: a growing role for registered dietitians. *J Am Diet Assoc* 2010;110:593–99.
  63. USDA. USDA Food Composition databases. Nutrient content of leucine [accedido Dez 2019]. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/report?>
  64. Faria SL, Faria OP, Buffington C, de Almeida Cardeal M, Ito MK. Dietary protein intake and bariatric surgery patients: a review. *Obes Surg* 2011;21:1798–805.
  65. Moizé VL, Pi-Sunyer X, Mochari H, Vidal J. Nutritional pyramid for post-gastric bypass patients. *Obes Surg*. 2010; 20:1133-41.
  66. Karfopoulou E, Brikou D, Mamalaki E, Bersimis F, Anastasiou CA, Hill JO, et al. Dietary patterns in weight loss maintenance: results from the MedWeight study. *Eur J Nutr*. 2017;56:991–1002.
  67. Bastos EC, Barbosa EM, Soriano GM, dos Santos EA, Vasconcelos SM. Determinants of weight regain after bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26 Suppl 1:26–32.
  68. Masood A, Alsheddi L, Alfayadh L, Bukhari B, Elawad R, Alfadda AA. Dietary and Lifestyle Factors Serve as Predictors of Successful Weight Loss Maintenance Postbariatric Surgery. *J Obes*. 2019:7295978. doi:10.1155/2019/7295978
  69. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba

- DL, et al. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20:349–56.
70. Compher CW, Hanlon A, Kang Y, Elkin L, Williams NN. Attendance at clinical visits predicts weight loss after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2012;22:927–34.
71. Endevelt R, Ben-Assuli O, Klain E, Zelber-Sagi S. The role of dietician follow-up in the success of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:963–68.
72. Faria SL, de Oliveira Kelly E, Lins RD, Faria OP. Nutritional management of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20:135–9.
73. Silva-Nunes J, Ribeiro R, Albuquerque A, Oliveira P, Rodrigue D, Limbert C, et al. Consenso Nacional para o Tratamento Cirúrgico da Diabetes Tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2018;13:78–86.
74. Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee, Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(5 Suppl): S73–S108.
75. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8:402–24.
76. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts*. 2013;6:449–68.
77. Busetto L, Dicken D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10:597–632.
78. Vilallonga R, Pereira-Cunill JL, Morales-Conde S, Alarcón I, Breton I, Domínguez-Adame E, et al. A Spanish Society Joint SECO and SEEDO Approach to the Post-operative management of the patients undergoing surgery for obesity. *Obes Surg*. 2019;29:3842–53.
79. British Obesity and Metabolic Surgery Society. BOMSS Guidelines on peri-operative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery. 2014. [acedido Dez 2019] Disponível em: <https://www.bomss.org.uk/wp-content/uploads/2014/09/BOMSS-guidelines-Final-version1Oct14.pdf>. Acedido a 2/9/2019.
80. Direcção-Geral da Saúde. Linhas de Orientação para uma Alimentação Vegetariana Saudável. Lisboa: DGS; 2015.
81. Porto A, Oliveira L. Tabela da Composição de Alimentos. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 2018.
82. Otten J., Hellwig J., Meyers L. Dietary Reference Intakes. Washington: Institute of Medicine of the National Academies; 2006.



Caso Clínico

## Diabetes Inaugural como Apresentação Clínica de Neoplasia Mucínosa Papilar Intraductal Invasiva do Pâncreas



Susana Marques de Sousa<sup>a,\*</sup>, Vera Seara<sup>a</sup>, Maria Duarte<sup>a</sup>, Marta Marques<sup>a</sup>, Dolores Vázquez<sup>a</sup>, Cristina Marques<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim / Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-09-03

Accepted/Aceite: 2019-11-29

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Adenocarcinoma Mucinoso;

Carcinoma Papilar;

Diabetes Mellitus;

Neoplasias Intraductais Pancreáticas;

Neoplasias Pancreáticas.

*Keywords:*

Adenocarcinoma, Mucinous;

Carcinoma, Papillary;

Diabetes Mellitus;

Pancreatic Intraductal Neoplasms;

Pancreatic Neoplasms.

### R E S U M O

Mulher de 59 anos com perda ponderal significativa, polidipsia e poliúria com poucos meses de evolução, tendo sido diagnosticado diabetes inaugural (HbA1C:14,9%). Por dor abdominal recorrente, realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica que revelou ducto pancreático principal dilatado (>10 mm) ocupado por estrutura hipodensa – suspeita de neoplasia mucínosa papilar intraductal. Adicionalmente, foi documentada carcinomatose peritoneal, assim como dois nódulos hepáticos em que a análise citológica revelou metástase de carcinoma mucosecretor. A concentração sérica do CA 19.9 era 70 vezes acima do limite superior do normal. A doente foi proposta para quimioterapia paliativa e faleceu 4 meses após o diagnóstico de diabetes.

A diabetes inaugural no adulto pode ser uma manifestação inicial de cancro pancreático. A neoplasia mucínosa papilar intraductal tem potencial maligno podendo progredir para carcinoma invasivo. A presença de diabetes inaugural está associada a esta progressão maligna. É essencial o desenvolvimento de ferramentas clínicas que identifiquem os doentes com diabetes inaugural que possam beneficiar do rastreio de cancro pancreático.

### New-Onset Diabetes as Clinical Presentation of Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas

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

A 59-year-old female presented a short-term history of significant weight loss, polydipsia and polyuria and new-onset diabetes was diagnosed (HbA1C: 14.9%). Due to recurrent abdominal pain, abdominal pelvic computed tomography was performed, revealing a dilated main pancreatic duct (>10 mm) occupied by a hypodense structure – suspected of intraductal papillary mucinous neoplasm. Furthermore, peritoneal carcinomatosis and two hepatic nodules were identified. The cytologic analysis of these nodules revealed a mucosecretor carcinoma metastasis. CA 19.9 serum concentration was 70 times above the upper limit of normal. She was proposed for palliative chemotherapy and died 4 months after diabetes diagnosis.

Adult new-onset diabetes may be a pancreatic cancer early sign. Intraductal papillary mucinous neoplasm has malignant potential, progressing to invasive carcinoma in some cases. New-onset diabetes significantly raises this malignant progression risk. It is essential to develop clinical tools that help identify patients with new-onset diabetes who might benefit from pancreatic cancer screening.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [susana.m.sousa.g@gmail.com](mailto:susana.m.sousa.g@gmail.com) (Susana Marques de Sousa)

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, E.P.E.

Largo da Misericórdia 4490-421, Póvoa de Varzim, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190041>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Introduction

Adult new-onset diabetes mellitus may be an early pancreatic cancer sign, despite its incidence in this population is low (0.25% - 0.85% within 3 years of new-onset diabetes diagnosis).<sup>1-3</sup> Therefore, the incidence is not high enough to recommend routine evaluation for underlying pancreatic cancer.<sup>4</sup> Several factors were associated with higher cancer risk in new-onset diabetic patients, including older age ( $\geq 65$  years old),<sup>4</sup> weight loss preceding diabetes onset, higher haemoglobin A1C levels and initial treatment with insulin, which is not commonly used as first-line treatment in patients with type 2 diabetes.<sup>3</sup>

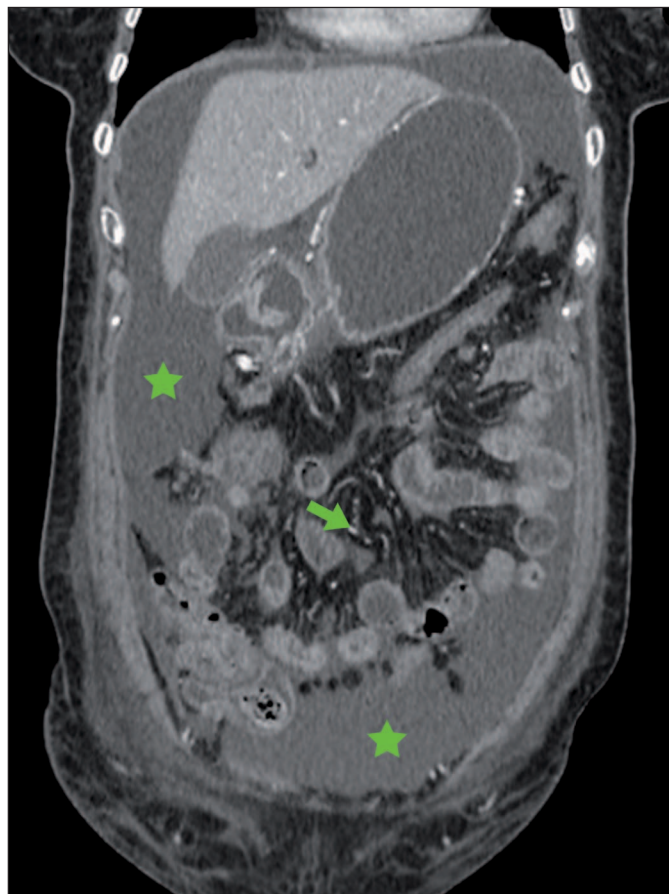
## Case Report

A 59-year-old female, with arterial hypertension, went to the emergency department for mild-to-moderate hypogastric pain with 2-week evolution. She also complained of polydipsia and polyuria in the past month and a weight loss of 13 kg during a 4-month period. No other symptoms were referred, namely, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation or digestive blood loss. Physical examination was normal with no acute abdomen signs. Laboratory results revealed high plasmatic glycemia (470 mg/dL) but no criteria for diabetic ketoacidosis or hyperosmolar hyperglycemic state. Haemoglobin A1C was 14.9%. Glycemic values were normal in the last health check-up done at the primary care centre. It was also documented a urinary infection that was properly treated. An abdominal and renovesical ultrasound was performed without abnormalities, but the retroperitoneal structures were difficult to see due to marked intestinal gas. In the context of new-onset diabetes, metformin, vildagliptin and insulin glargine were initiated and she was referred to the Internal Medicine Consultation.

Due to later development of recurrent abdominal pain in the upper quadrants, persistent nausea and occasional vomiting for one month, she underwent digestive endoscopy and abdominal-pelvic computed tomography (CT). The esophagogastroduodenoscopy showed grade C esophagitis and congestive gastropathy with histological signs of active chronic gastritis and atrophy at antral mu-

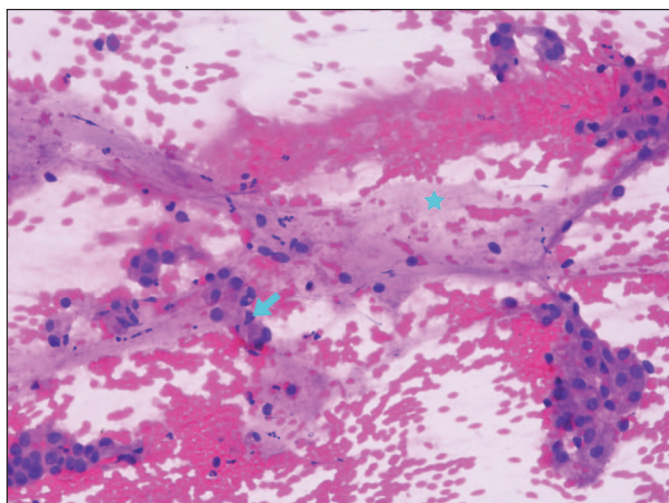


**Figure 1.** Abdominal-pelvic CT scan (axial section) showing a dilated main pancreatic duct that is occupied by a hypodense tissue structure (orange arrow) – suspected of IPMN involving the main duct – and a hepatic nodule in the right lobe (orange circle) suggestive of secondary lesion.



**Figure 2.** Abdominal-pelvic CT scan (coronal section) showing a moderate volume ascites (green stars) with characteristics of peritoneal carcinomatosis (mesenteric implants identified as a green arrow).

cosa. *Helicobacter pylori* was not detected. A proton-pump inhibitor was initiated. The abdominal-pelvic CT scan (Figs 1 and 2) revealed a globular pancreatic body occupied by a hypodense and non-enhanced contrast area of 57x16 mm, corresponding to the dilated main pancreatic duct occupied by a liquid density structure (Fig. 1) – suspected of intraductal papillary mucinous neoplasm



**Figure 3.** Cytology image of percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the hepatic nodule showing numerous epithelial cells with an eccentric and irregular nucleus (blue arrow) on a background of blood and mucus (blue star), compatible with a mucosecretor carcinoma metastasis.

(IPMN) involving the main duct. Additionally, it was identified two hepatic nodules in the right lobe suggestive of secondary lesions and a moderate volume ascites with characteristics of peritoneal carcinomatosis (Fig. 2). CA 19.9 serum concentration was 70 times above the upper limit of normal. Ascitic fluid obtained by ultrasound-guided paracentesis did not show any neoplastic cells. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the hepatic nodule was also done and was compatible with a mucosecretor carcinoma metastasis (Fig. 3).

The patient was evaluated by a multidisciplinary team and she was proposed for palliative chemotherapy in the context of stage IV pancreatic cancer. However, she did not initiate it because of acute upper gastrointestinal bleeding with unfavourable evolution. The patient died after 16 days of hospitalization. The survival time since the diagnosis of new-onset diabetes was 4 months.

## Discussion

IPMN is a mucin-producing tumour originating from the epithelial cells lining the pancreatic ductal system. It is characterized by cell proliferation forming papillary projections and excessive mucus production which results in cystic dilation of the pancreatic ducts.<sup>5</sup>

IPMN shows a broad spectrum of histological differentiation with various degrees of atypia. IPMN has malignant potential and can progress from low-grade to high-grade dysplasia and eventually to invasive carcinoma. In fact, this progression pathway is presumed to account for 20% - 30% of pancreatic cancer.<sup>6</sup> However, this lesion has a slow growth since the natural progression of an IPMN to cancer is approximately five years.<sup>7</sup>

Its true incidence and prevalence are not known because many IPMNs are small and asymptomatic. Moreover, nowadays most are detected as accidental finding. It is thought that IPMNs account for 15% - 30% of cystic pancreatic neoplasms.<sup>6</sup> IPMN have equal sex distribution, with incidence peak over the age of 50 years.<sup>7</sup>

When symptoms appear, they are often non-specific, like fatigue and weight loss, and overlap with other pancreatic and biliary tree diseases.<sup>8</sup> This is often due to mucin hypersecretion that can lead to mucus impaction in the pancreatic ducts and consequent obstruction of pancreatic drainage.<sup>9</sup> The principal symptoms are abdominal pain, recurrent acute pancreatitis, jaundice, onset or worsening of diabetes and steatorrhea.<sup>10</sup>

IPMN diagnosis can be made using radiologic findings, endoscopic visualization, tumour markers and cytologic/histologic evaluation.<sup>8</sup> Abdominal CT scan is the most widely used radiologic modality, although magnetic resonance imaging, combined with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRI/MRCP), is the modality of choice, because of its superiority in cyst characterization.<sup>11</sup> Endoscopic ultrasound has an added benefit that it allows cyst fluid collection with fine-needle aspiration for cytological analysis, which is indicated in case of indefinite imaging findings. Cytological cyst fluid examination can evaluate the potential risk of malignant transformation of IPMN with high specificity, although with low sensitivity. There are also various tumour markers able to distinguish high- from low-risk lesions. For example, an increased CA19.9 serum level (>37 U/mL) is an independent predictor of malignant transformation in IPMN.<sup>11</sup>

According to anatomic location, IPMN is classified into three types: main duct type (MD-IPMN), branch duct type (BD-IPMN), or mixed type. MD-IPMN is characterized by segmental or diffuse dilation of the main pancreatic duct (>5 mm) without other obstruction causes. BD-IPMN is defined as a grape-like cyst (>5

mm) that communicates with the main pancreatic duct.<sup>12</sup> Approximately 40% - 65% are BD-IPMN, 16% - 36% are MD-IPMN and 15% - 23% are mixed type.<sup>13</sup> The malignancy potential is higher in MD-IPMN cases (57% - 92%) than in those with BD-IPMN (6% - 46%).<sup>14</sup>

Based on the morphological characteristics and immunohistochemical features of mucin glycoproteins, IPMN is also classified into four subtypes: gastric, intestinal, pancreatobiliary and oncocytic.<sup>12</sup> The most frequent are gastric and intestinal subtypes.<sup>6</sup> The gastric subtype, often seen in BD-IPMN, is associated with the most favourable outcome since is typically a low-grade lesion and rarely associated with invasive carcinoma.<sup>5</sup> The intestinal subtype, mostly associated with MD-IPMNs, is classically a high-grade lesion.<sup>6</sup> The less common pancreatobiliary and oncocytic types often display high-grade dysplasia. When IPMN progress into invasive carcinoma, the two principal patterns are colloid and tubular carcinomas. Colloid carcinoma usually arises from intestinal-type IPMN while tubular carcinoma derives from pancreatobiliary-type IPMN.<sup>15</sup>

Invasive colloid IPMNs have better survival when compared to invasive tubular variants (5-year survival rate of 57% vs 37%),<sup>16</sup> as they present lesser invasiveness and slower growth.<sup>17</sup> Invasive tubular IPMN behaves similarly to conventional pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).<sup>6</sup> Still, the prognosis of malignant IPMN is much more favourable than the prognosis of PDAC.<sup>18</sup> Invasive IPMNs have a five-year survival of 40% - 60%, in opposition to the 10% - 25% in those with PDAC. One of the reasons is the early detection and diagnosis of IPMN in comparison to PDAC. Only the advanced forms of invasive IPMN have a prognosis as poor as that of PDAC.<sup>19</sup>

In 2012, the International Association of Pancreatology published new consensus guidelines for the management of IPMN.<sup>12</sup> Resection is recommended in all surgically fit patients with MD-IPMN, although for BD-IPMN the criteria for resection are more conservative. BD-IPMN of >3 cm without "high-risk stigmata" can be observed without immediate resection, particularly in elderly patients. However, in the presence of "worrisome features", resection should be considered if the patient is surgically fit. "High-risk stigmata" consist of obstructive jaundice in a patient with a cystic lesion of the head of the pancreas, enhanced solid component within the cyst and main pancreatic duct size of  $\geq 10$  mm. "Worrisome features" include cyst of  $\geq 3$  cm, thickened enhanced cyst walls, non-enhanced mural nodules, main duct size of 5-9 mm, an abrupt change in the main duct calibre with distal pancreatic atrophy and lymphadenopathy.

The standard treatment for invasive and non-invasive IPMNs is pancreatectomy with lymph node dissection. Focal resections without lymphadenectomy may be considered for those without malignancy suspicion, but carry a risk of possible leakage of mucin, and higher incidences of pancreatic fistulae and recurrence.<sup>12</sup> The aim of resection is to achieve complete tumour removal with negative margins. If the margin is positive for high-grade dysplasia, additional resection should be attempted to obtain at least moderate-grade dysplasia. Although the European Study Group also recommends further resection if moderate dysplasia is present in suspected invasive-IPMN.<sup>20</sup>

Resected IPMNs need surveillance based on the resection margin status. If there are no residual lesions, the guidelines suggest repeat examinations at 2 and 5 years. For patients with low-grade or moderate-grade dysplasia at the margin, they suggest MRCP surveillance at least every 6 months. The follow-up strategy of invasive IPMN should be identical to that for PDAC.<sup>12</sup>

Non-resected IPMN and without “high-risk stigmata” should repeat MRI/MRCP (or CT) after 3-6 months to establish the stability, and then annual history/physical examination, MRI/MRCP (or CT) and serologic marker surveillance. Due to concern over the malignant progression of IPMNs or the development of distinct PDAC, some physicians continue surveillance at short intervals.<sup>12</sup>

The presence of recently diagnosed diabetes was significantly associated with malignant progression of IPMNs. In fact, in patients with IPMN, a diagnosis of recent-onset diabetes had a 6.9-fold higher risk of invasive carcinoma in comparison to patients without diabetes. This suggests that a diabetes diagnosis, especially recent-onset, in patients with IPMN may help to identify those with high-risk lesions who could benefit from more aggressive surveillance and treatment, independent of other worrisome malignancy features.<sup>21</sup>

Besides the strong association between new-onset diabetes and pancreatic cancer, the literature also shows an increased risk of this cancer in long-standing diabetes, that persists for more than two decades after the diagnosis.<sup>22,23</sup> Furthermore, this fact supports a causality relation between diabetes and pancreatic cancer development, and not only a consequence of subclinical malignancy. The exact mechanisms by which diabetes increases the risk of pancreatic cancer development are unclear but possible mechanisms include hyperinsulinemia, insulin resistance, elevated levels of circulating insulin-like growth factors, hyperglycaemia and chronic inflammation which influences tumour growth.<sup>24</sup> There is limited and conflicting information about the role of anti-diabetic medications on pancreatic cancer risk, especially regarding incretin-based therapies (glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors). On one hand, there is data reporting an increased risk associated with incretin drug use, which is more than twice as high compared to other therapies.<sup>25,26</sup> However, none of these studies refers to a direct cause-effect relationship because of studies limitations, potential confounders and biases. On another hand, treatment with metformin and incretin drugs seems to decrease pancreatic cancer risk.<sup>24,27</sup> In fact, data from a meta-analysis showed that the use of incretin drugs for more than 2 years reduces the risk of pancreatic malignancy by 38% compared to control groups.<sup>27</sup>

In this case report, new-onset diabetes was the initial clinical presentation of pancreatic cancer. However, at first, we did not suspect of an underlying pancreatic malignancy since she had also arterial hypertension, although she had some high-risk clinical features, such as significant weight loss and high haemoglobin A1C value. The later development of recurrent abdominal pain was the motive for additional clinical investigation which led to pancreatic cancer diagnosis. We assumed the diagnosis of invasive IPMN based on CT scan imaging characteristics and cytologic confirmation of a mucosecretor carcinoma metastasis in the liver. Unfortunately, it was already detected in an advanced stage and the patient died 4 months after the diagnosis of new-onset diabetes.

Ben Boursi *et al* (2017)<sup>3</sup> developed a clinical prediction tool to help identify patients with new-onset diabetes who might benefit from pancreatic cancer screening. The final model included variables like age, body mass index, change in body mass index, smoking, use of proton pump inhibitors and anti-diabetic medications, as well as levels of HbA1C, cholesterol, haemoglobin, creatinine and alkaline phosphatase. This model would allow to an earlier diagnosis which possibly could improve the prognosis for a substantial number of pancreatic cancer patients since almost 50% of all pancreatic cancer cases are associated with recent-onset diabetes.<sup>28</sup>

## Conclusion

In new-onset diabetes patients, physicians should pay attention to high-risk clinical factors in order to search for pancreatic cancer. Its early detection will improve prognosis. So, the use of clinical predictions tools is of utmost importance. However, before they can be considered for clinical use, they still need external validation and prospective studies to evaluate the impact of pancreatic cancer screening.

Besides, as stated before, recently diagnosed diabetes has a higher risk of malignant progression of IPMNs regardless of the presence of worrisome features, so these patients may benefit from more aggressive surveillance and treatment. Likewise, prospective studies are still required to evaluate the role of diabetes in patients with IPMN and whether it is justified its addition to the management algorithm.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

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

## References / Referências

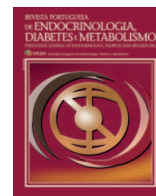
- Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, Corley D, Shen H, Walter LC, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1366-72.
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129:504-11.
- Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, Haynes K, Rustgi AK, Rhim AD, et al. A clinical prediction model to assess risk for pancreatic cancer among patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology.* 2017;152:840-50.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.046.
- Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for pancreatic cancer diagnosis following new-onset diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e118. doi: 10.1038/ctg.2015.44.
- Aronsson L, Andersson R, Ansari D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas - epidemiology, risk factors, diagnosis, and management. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:803-15. doi: 10.1080/00365521.2017.1318948.

6. Lim J, Allen PJ. The diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: has progress been made? *Updates Surg.* 2019;71:209-16. doi: 10.1007/s13304-019-00661-0.
7. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-97.
8. Weissman S, Thaker R, Zeffren N, Sarfaraz R, Dedousis J. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: understanding the basics and beyond. *Cureus.* 2019;11:e3867. doi: 10.7759/cureus.3867.
9. Pimentel R PF, Ferreira JMC, Areias JA. Neoplasia mucinosa papilar intraductal com fistulização gástrica e duodenal: uma forma rara de apresentação. *GE J Port Gastroenterol.* 2013;20:74-8.
10. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004;239:678-85.
11. Levink I, Bruno MJ, Cahen DL. Management of intraductal papillary mucinous neoplasms: controversies in guidelines and future perspectives. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16:316-32. doi: 10.1007/s11938-018-0190-2.
12. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012;12:183-97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
13. Castellano-Megias VM, Andres CI, Lopez-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6:311-24. doi: 10.4251/wjgo.v6.i9.311.
14. Nakajima Y, Yamada T, Sho M. Malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today.* 2010;40:816-24.
15. Fonseca AL, Kirkwood K, Kim MP, Maitra A, Koay EJ. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current understanding and future directions for stratification of malignancy risk. *Pancreas.* 2018;47:272-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000999.
16. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2010;251:470-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cf8a19.
17. Takasu N, Kimura W, Moriya T, Hirai I, Takeshita A, Kamio Y, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the gastric and intestinal types may have less malignant potential than the pancreaticobiliary type. *Pancreas.* 2010;39:604-10. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181cf6947a.
18. Le H, Ziogas A, Rhee JM, Lee JG, Lipkin SM, Zell JA. A population-based, descriptive analysis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2737-41. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0417.
19. Grutzmann R, Niedergethmann M, Pilarsky C, Kloppel G, Saeger HD. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist.* 2010;15:1294-309. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0151.
20. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Kloppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2013;45:703-11. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.010.
21. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Sahani DV, Pergolini I, Negreros-Osuna AA, et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma. *Pancreatology.* 2017;17:920-6. doi: 10.1016/j.pan.2017.08.073.
22. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2453-62.
23. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.* 2014;25:2065-72. doi: 10.1093/annonc/mdl276.
24. Biadgo B, Abebe M. Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: a review. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67:168-77. doi: 10.4166/kjg.2016.67.4.168.
25. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141:150-6.
26. Boniol M, Franchi M, Bota M, Leclercq A, Guillaume J, van Damme N, et al. Incretin-based therapies and the short-term risk of pancreatic cancer: results from two retrospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2018;41:286-92. doi: 10.2337/dc17-0280.
27. Wang H, Liu Y, Tian Q, Yang J, Lu R, Zhan S, et al. Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:910-20. doi: 10.1111/dom.13177.
28. Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology.* 2012;12:156-61. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.003.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Caso Clínico

## Hipercalcitoninemia e Insulinoma: Uma Rara Associação



Daniela Dias<sup>a,\*</sup>, Henrique Vara Luiz<sup>b</sup>, Jorge da Cunha Oliveira<sup>c</sup>, Pedro Sequeira<sup>c</sup>, Jorge Portugal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology Department, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, Portugal. Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal..

<sup>b</sup> Endocrinology and Diabetology Department, Hospital Garcia de Orta. Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal.

<sup>c</sup> Anatomic Pathology Department, Hospital Garcia de Orta. Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-10-19

Accepted/Aceite: 2020-04-06

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Calcitonina;

Insulinoma;

Neoplasias Pancreáticas;

Tumores Neuroendócrinos.

*Keywords:*

Calcitonin;

Insulinoma;

Neuroendocrine Tumors;

Pancreatic Neoplasms.

### R E S U M O

A calcitonina é um marcador bioquímico crucial utilizado na monitorização de pacientes com diagnóstico de carcinoma medular da tireoide. Contudo, níveis aumentados de calcitonina podem também ocorrer noutras condições clínicas, nomeadamente em tumores neuroendócrinos pancreáticos. A incidência da secreção de calcitonina por estes tumores é desconhecida. Apresentamos o caso de um homem de 72 anos com um quadro caracterizado por episódios de lipotímias, parestesias das mãos e boca, associados a hipoglicémias graves pré-prandiais. A marcha diagnóstica revelou um insulinoma com imunomarcagem para a calcitonina. É de salientar que uma hipercalcitoninemia subjacente foi detetada. Adicionalmente, fizemos uma revisão dos casos semelhantes, reportados na literatura. O presente caso destaca uma causa rara de hipercalcitoninemia e a necessidade de compreender melhor as implicações da secreção de calcitonina pelos tumores neuroendócrinos pancreáticos.

### Hypercalcitoninemia and Insulinoma: A Rare Association

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

Calcitonin is a crucial biochemical marker used in the monitoring of patients with medullary thyroid carcinoma. However increased levels of circulating calcitonin may also be associated with other clinical conditions, namely pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs). The incidence of calcitonin secretion by these tumours is unknown. We describe a case of a 72-year-old man who presented with lipothymia and paraesthesias of the mouth and hands associated with severe pre-prandial hypoglycaemia. Diagnostic work-up revealed an insulinoma with immunostaining for calcitonin. It is worth to mention that a subjacent hypercalcitoninemia was found. Additionally, we perform a review of the related literature. Our case highlights a very rare cause of hypercalcitoninemia and the need for a better understanding on the implications of calcitonin secretion by PanNETs.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [daniela\\_dias10@hotmail.com](mailto:daniela_dias10@hotmail.com) (Daniela Filipa Santos de Paiva Dias)

Rua Professor Lima Basto, 1099-023, Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190049>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

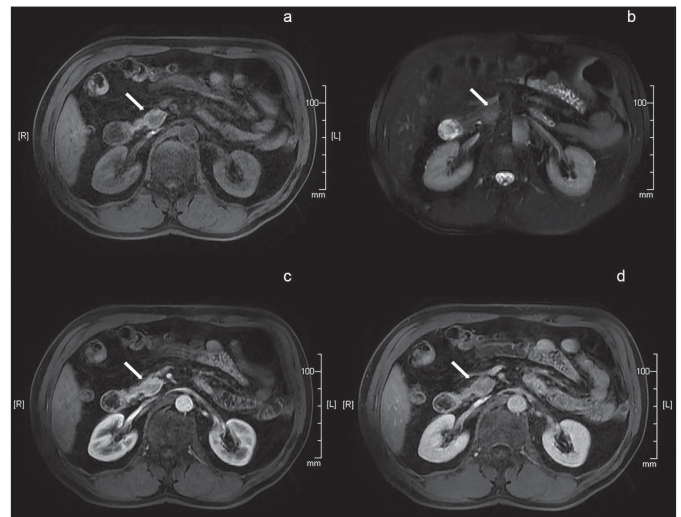
## Introduction

Pancreatic neuroendocrine tumours (PanNET) include a rare group of neoplasms that arise from multipotent neuroendocrine cells with the ability to synthesize, store and secrete specific peptide hormones. These tumours can be classified as functioning (FPanNET), based on the presence of distinct clinical syndromes inherent to the secretion of biologically active substances that can be detected in serum. Some of these molecules can be detected by immunohistochemistry. The metabolic products can be inactive or produced at low levels with no obvious symptoms attributed to peptide hormone hypersecretion. If the tumour is not functional (clinically) one can forgo the immunostains for functional tumours. In this case, these tumours are classified as non-functioning (NFPanNET).<sup>1,2</sup> PanNET account for 1%-2% of pancreatic neoplasms, of which 50% are functional (FPanNET).<sup>2,3</sup> Insulinomas are the most common type of FPanNET, corresponding to 17% of cases, with an annual incidence of 4 per 1 million person-years. Insulinomas produce insulin and usually have an indolent course, presenting with signs and symptoms of hypoglycaemia.<sup>3,4</sup> PanNETs may have multi-hormonal immunoreactivity/secretion. Besides eutopic hormonal secretion (insulin, glucagon, pancreatic polypeptide), PanNET may rarely produce non-pancreatic hormones ectopically (ACTH, GHRH, PTHrP, neurotensin, calcitonin, ghrelin, etc.).<sup>5,6</sup> There are few reports in the literature of functioning calcitonin-secreting PNETs, and only 5 case reports of calcitonin secreting insulinomas.<sup>7-11</sup> We describe a case of a 72-year old man with an insulinoma secreting calcitonin, and perform a review of the related literature.

## Case Report

A 72-year-old caucasian man, without remarkable past medical and family history was referred to our endocrinology clinic for evaluation of hypoglycaemias. He had history of intermittent episodes of lipothymia and paraesthesias of the hands and mouth in the previous 8 months that improved with food ingestion. The patient performed self-monitoring of blood glucose which revealed severe hypoglycaemias before meals, mainly in the fasting state (Table 1). There was no use of any medications. The laboratory findings during a spontaneous episode of hypoglycaemia revealed a glycaemia of 42 mg/dL, an inappropriately high level of plasma insulin of 30.6 mU/L [reference range (RR) 2-25] and of C-peptide of 4.04 ng/mL [RR 0.8-3.5], a high pro-insulin value of 65.6 pmol/L [RR <5.1] and a normal  $\beta$ -hydroxybutyrate level. An increase in plasma glucose after administration of 1 mg of intravenous glucagon was observed (10' 78 mg/dL, 20' 118 mg/dL and 30' 110 mg/dL). Hyperinsulinaemic hypoglycemia was thus confirmed. Glycated haemoglobin was 5.1%. An increased of basal calcitonin level of 149 pg/mL [RR <3] and neuron specific enolase (NSE) 20.8  $\mu$ g/L [RR < 16] was observed. Anti-insulin and anti-

insulin receptor antibodies were negative. Serum calcium, parathormone and 25-hydroxyvitamin D levels were normal. As also other hormonal studies including thyroid function, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), serum cortisol level, IGF1, prolactin were normal. Other hormonal studies including thyroid function, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), serum cortisol level, IGF1, prolactin were normal. A thyroid ultrasound revealed a microcyst in the right thyroid lobe. Magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen revealed a nodular image with 17 mm, characterized by discrete arterial enhancement, diffusion restriction, hyperintense signal on T2-weighted image and low signal intensity in T1-weighted image, suggestive of an insulinoma (Fig. 1). No

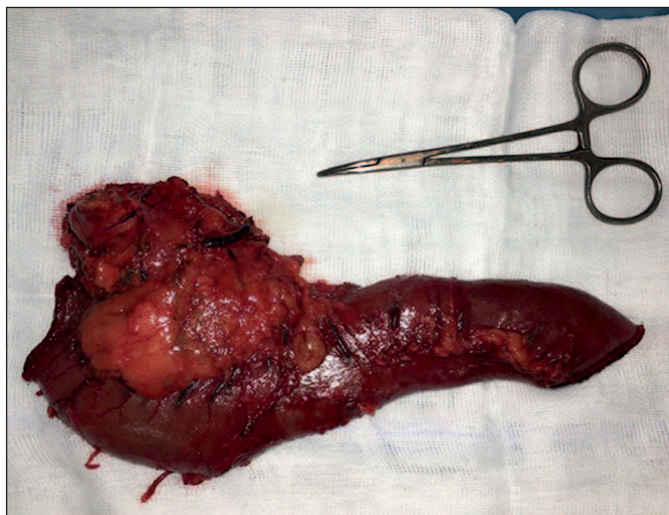


**Figure 1.** Magnetic resonance imaging of the abdomen. Nodular image of 17 mm in the uncinus process of the pancreas suggestive of insulinoma (arrows), demonstrating a low signal intensity on T1-weighted images (a), high signal intensity on T2-weighted images (b), hypervascularity on arterial phase (c) images and washout on delayed images (d).

evidence of lymph nodes or distant metastasis were detected. An endoscopic ultrasonography guided fine-needle-aspiration biopsy of the 20.3 mm lesion showed a neuroendocrine tumour. While on surgery waiting list, the patient was advised to do frequent meals; diazoxide treatment was started (100 mg three times daily, increasing up to 150 mg three times daily). However the patient developed fluid retention mainly in the lower limbs, which led to the discontinuation of the drug. He underwent laparotomy, the tumour was localized by palpation in combination with intraoperative ultrasonography. A pancreaticoduodenectomy/partial pancreatectomy (Fig. 2), with appendectomy and cholecystectomy were performed. In the gross section of pancreatic head, we identified an intraglandular solid tumour, measuring 22x20x18 mm,

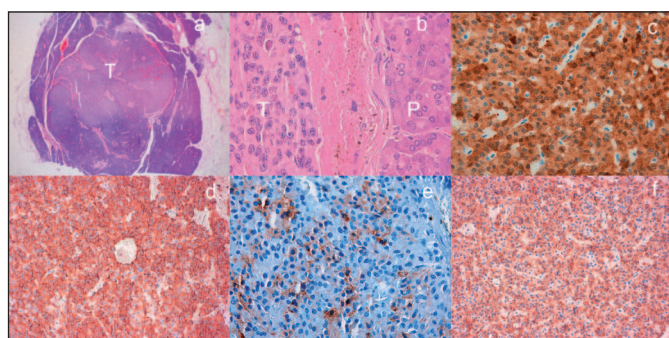
**Table 1.** Daily blood glucose (mg/dL) recording of the patient.

Breakfast		Lunch		Afternoon snack		Dinner		At bedtime
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before
46	62	38	100	60	162	68	120	72
40	91	37	98	56	160	72	140	76
42	90	33	96	42	142	71	142	71
30	102	36	102	46	154	80	160	78
36	94	34	89	37	136	74	168	70



**Figure 2.** Surgical specimen from pancreaticoduodenectomy/partial pancreatectomy of insulinoma in the uncinate process of the pancreas.

with an expansive growth axis. Microscopically the tumour had a solid/ nested histomorphology. Phenotypically the cells were monomorphic, with moderate quantity of cytoplasm, round nucleus with stippled chromatin. There were some hyaline globules. This description is consistent with well differentiated neuroendocrine tumour. No vascular, perineural invasion or necrosis were identified. The tumour extension was limited to the pancreas, and the surgical margins were uninvolved by the tumour. The immunohistochemistry analysis (Fig. 3), unveiled a positive staining for chromogranin A, synaptophysin, NSE, calcitonin and focally for insulin. The Ki-67 immunorexpression was <3%. Therefore, the diagnosis of a well differentiated low-grade (G1) insulinoma of the pancreas [T2N0M0] was established. No episodes of hypoglycaemia were documented after surgery. The patient developed gastric stasis twelve days after the surgical procedure, with a gastro-pancreatic perianastomotic collection documented by abdominal CT scan. He received a 7-day course of intravenous empiric therapy with piperacillin/tazobactam with subsequent resolution and no need for surgical intervention. One month after surgery the patient was diagnosed with diabetes (values of fasting blood glucose of 153 mg/dL and 140 mg/dL; glycated haemoglobin of 6.3%). He was treated with metformin. Calcitonin levels dropped within undetectable values (<2 pg/mL) thereafter. The patient remains asymptomatic, without any hypoglycemic symptoms with-



**Figure 3.** Immunohistochemistry analysis hematoxylin-eosin staining [(a) magnifying glass section of intra-pancreatic extension of the tumour (T); (b) tumour interface (T) at left side and normal pancreas at right side (P)]; immunohistochemistry: synaptophysin, (c); cromogranin A and NSE (d); insulin (focally positive, arrows) (e) and calcitonin (f).

in 28 months follow-up. Regarding diabetes, a worsening of the glyemic control was observed (glycated haemoglobin of 10.3 %) in the last 6 months. Insulin glargine was added to metformin (8 units before breakfast and 8 units before dinner), with improvement of glyemic control.

## Discussion

Calcitonin is mainly expressed by parafollicular cells or C cells of the thyroid. The role of calcitonin is not fully understood. This hormone seems to contribute to calcium homeostasis. It lowers serum calcium by inhibiting osteoclast activity, playing a minor role in the regulation of bone turnover.<sup>12</sup> Moreover calcitonin decrease tubular reabsorption of calcium, promoting renal excretion.<sup>13</sup> In clinical practice it represents a sensitive marker for pre-operative diagnosis and post-surgical follow-up of medullary thyroid carcinoma (MTC), however elevated levels of this hormone are not pathognomonic of MTC.<sup>15-17</sup> Ectopic calcitonin secretion may occur in certain benign clinical conditions such as chronic renal disease, sepsis, autoimmune thyroiditis, mastocytosis, hypercalcemia, hypergastrinemia and may be rarely secreted ectopically by extra thyroidal tumours - NETs (pheochromocytomas, paragangliomas, larynx, lung and gastrointestinal NETs), adrenal carcinomas, lung, breast, prostate, and colorectal carcinomas.<sup>16</sup> In the present case we evaluated calcitonin levels once we suspected of a FpanNET. There are some reports in the literature of both operational and non- functioning calcitonin-secreting PanNETs.<sup>7-11,17-26</sup> The exact incidence of calcitonin expression in these tumours is unknown. Uccella S *et al*<sup>26</sup> performed a review of the literature and found a predominance of calcitonin-immunoreactive VIPomas among FpanNETs, contrary to what the authors found in their own study, in which insulinomas predominated. In the English and French literature we found 5 cases of calcitonin-secreting insulinomas.<sup>7-11</sup> In one case of a sporadic insulinoma, an abnormal karyotype was found involving chromosome 1p13 region (locus of N-Ras and Krev-1, a proto-oncogene and tumour suppressor genes respectively). Nevertheless, common chromosomal abnormalities have not been identified.<sup>7</sup> Among PanNET with isolated secretion of calcitonin, none were associated with a specific syndrome. In some of the reported cases of functioning and non-functioning calcitonin-secreting PanNET, calcitonin was requested in the context of nodular thyroid disease.<sup>7,21-25</sup> In others no thyroid disease was identified, leading to unnecessary total thyroidectomies due to the suspicion of a small MTC. In some case reports, calcitonin-secreting PanNET were diagnosed due to systemic or gastrointestinal symptoms (diarrhoea, abdominal pain, etc.) and the presence of a suspected image on CT scan or abdominal ultrasound.<sup>11,22-24,28</sup> It appears that serum values of unstimulated calcitonin greater than 100 pg/mL are more suggestive of a MTC.<sup>16,27</sup> However, some case reports calcitonin-secreting insulinomas had serum calcitonin levels above 100 pg/mL. Moreover Schneider *et al*<sup>24</sup> found that PanNETs induced an average in serum calcitonin increase of 89.2 times the upper limit of normal. An increase in the serum value of calcitonin five to ten times after the pentagastrin stimulation test is very suggestive of MTC.<sup>27</sup> We did not perform stimulation with pentagastrin test for MTC exclusion, however the possibility of a MTC was less probably, since no thyroid nodules were identified on ultrasound. It is noteworthy that in the pentagastrin test, the response may be lower or even absent in the presence of ectopic secretion compared to MTC.<sup>14,27</sup> Some of the calcitonin - secreting PanNETs reported presented with hepatic metastasis. Schneider *et al* reported metastasis (mostly hepatic) in 59.7% of calcitonin - se-

Table 2. Clinicopathological features of isolated case reports of calcitonin-secreting insulinomas.

Case report	Age	Sex	Clinical presentation	Serum Insulin levels	Serum Peptide -C levels	Serum Calcitonin levels	Type of Surgery	Site	Size (mm)	Ki67	Im. St. (Calcitonin/Insulin)	Im. St. (other hormones)	Metastasis	Serum calcitonin/Follow-up
Ooi <i>et al</i> (1986)	67	M	Hypoglycaemia	Un	Un	Un	Un	Uncus	15	Un	Calcitonin/Insulin	Un	Un	Un
Price <i>et al</i> (1992)	42	F	MEN1	18.6 mU/L (<16)	1.04 nmol/l (0.2-0.63)	0.34 µg/l (<0.08)	Laparotomy	Un	Un	Un	Calcitonin/Insulin	Glucagon	No	0.14 µg/l (<0.08) Dead after surgery
Gaulier <i>et al</i> (1993)	58	F	Hypoglycaemia	Un	Un	Un	Un	Un	Un	Un	Calcitonin/Insulin	Gastrin	Un	Free of disease
Bugalho <i>et al</i> (1994)	71	F	Fasting hypoglycaemia Diarrhoea Dyspepsia	653 pmol/l (35-145)	0.96 nmol/l (0.17-0.66)	14.4 pmol/l (<2.9)	DP	B/T	12	Un	Calcitonin/Insulin	Synaptophysin NSE C peptide Proinsulin	No	0.3 pmol/l (<2.9) Un
Pusztai <i>et al</i> (2006) -C	54	F	Fasting hypoglycaemia	88.08 µU/mL (5-35)	6.1 ng/mL (1.37-3.51)	481 pg/mL (<9.9)	Pancreatic head resection	H	25	10%	Calcitonin/Insulin	Chr A Synaptophysin	No	2.89 pg/ml (<9.9) Free of disease
Dias <i>et al</i> (2018)	72	M	Pre-prandial hypoglycaemia	30.6 mU/L (2-25)	4.04 ng/mL (0.8-3.5)	149 pg/mL (<3)	Duodenopancreatectomy	Uncus	22	<3%	Calcitonin/Insulin	Chr A NSE Synaptophysin	No	Free of disease

Chr A, chromogranine A; B/T, body and tail; DP, distal pancreatectomy; F, female; H, head; HE, histopathological examination; Im.St., immunohistochemical staining; M, male; NSE, neuron-specific enolase; Sr serum; T, thyroidectomy; Un, unknown;

creting PanNETs.<sup>24</sup> A series of 6 cases revealed that these tumours were often malignant.<sup>5</sup> Nozières *et al*,<sup>29</sup> found that 21/176 patients (12%) of calcitonin – secreting PanNETs, had recurrence of the disease after surgery and needed combined adjuvant therapy. This raises the question whether the secretion of calcitonin by these tumours is associated with a worse prognosis. A systematic analysis of 229 PanNET, identified 25 cases with calcitonin-immunoreactivity (10.9%) and concluded that there were no differences in prognosis regarding CT *versus* non-secreting tumours. In addition, in this study, it was found that calcitonin secreting insulinomas had an equal prognosis to those non-secreting calcitonin, which is in accordance with the present case.<sup>26</sup> In Table 2 we identified and reviewed the calcitonin-secreting insulinomas individual case reports that we found in the literature.

Although very low, benign insulinomas are not devoid of recurrence. We consider the patient should be periodically evaluated for symptoms of hypoglycaemia and calcitonin may play a role as biochemical marker.

It is worth to mention that we did not perform genetic screening for multiple endocrine neoplasia in this patient given the patient's age, the absence of family history for MEN syndrome and the clinical presentation with isolated insulinoma. The genetic screening for MEN1 is well established: it is recommended in the presence of family background of MEN1 or if there are grounds for suspecting of MEN1 diagnosis (e.g., multiple parathyroid tumours, gastrinoma, or multiple pancreatic neuroendocrine tumours). Regarding RET germline mutations, testing is recommended in cases of a personal history of medullary thyroid carcinoma, primary C-cell hyperplasia or pheochromocytoma.<sup>30-32</sup>

In conclusion, probably the secretion of calcitonin by func-

tioning and non-functioning PanNETs is more frequent than is thought. The calcitonin measurement in this patient was performed in the context of a suspected neuroendocrine tumour namely an insulinoma. The role of this secretion in PanNETs remains unknown. However the clinician must always keep in mind, in the presence of a high serum level of calcitonin, a possible MTC should always be excluded. Although if this diagnosis is left out, a PanNET should be evoked. The clinical importance of calcitonin secretion by these tumours remains unknown and should be addressed in future studies.

#### Acknowledgements / Agradecimentos

We thank to Dr. António Matos for providing complementary information in the interpretation of the MRI. We also thank to Laura Deus for figures edition.

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

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



## Ethical Disclosures

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

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

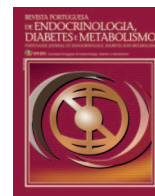
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

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

## References / Referências

- Kaltsas GA1, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004; 25: 458-511.
- Kim JY, Hong SM. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140:437-48. doi: 10.5858/arpa.2015-0314-RA.
- Dixon E, Pasieka JL. Functioning and non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2007; 19:30-35.
- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66: 711-9.
- Fleury A Fléjou JF, Sauvanet A, Molas G, Vissuzaine C, Hammel P, et al. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas: about six cases. *Pancreas.* 1998; 16: 545-50.
- Kaltsas G, Dimitriadis GK, Androulakis I, Grossman A. Paraneoplastic Syndromes related to Neuroendocrine Tumours. [Updated 2017 Feb 16]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279135/>
- Bugalho MJ, Roque L, Sobrinho LG, Hoog A, Nunes JF, Almeida JM, et al. Calcitonin-producing insulinoma: clinical, immunocytochemical and cytogenetical study. *Clin Endocrinol.* 1994;41:257-60.
- Gaulier A, Cahen J, Buisson JL, Périé G, Vacher G, Poulet B. Pancreatic insulinoma, adenomatosis of the Wirsung's duct and chronic pancreatitis. Apropos of a case. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1993;41:245-50.
- Ooi A, Nakanishi I, Kameya T, Funaki Y, Kobayashi K. Calcitonin-producing insulinomas. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Acta Pathol Jpn.* 1986; 36:1897-1903.
- Price DE, Absalom SR, Davidson K, Bolia A, Bell PR, Howlett TA. A case of multiple endocrine neoplasia: hyperparathyroidism, insulinomas, GRF-oma, hypercalcitoninaemia and intractable peptic ulceration. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 187-188.
- Pusztai P, Sárman B, Illyés G, Székely E, Péter I, Boer K, et al. Hypercalcitoninemia in a patient with a recurrent goitre and insulinoma: a case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:217-221.
- Chambers TJ, McSheehy PM, Thomson BM, Fuller K. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology.* 1985;116:234-9.
- Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: measurement, mechanisms and regulation. *Physiol Rev.* 1995; 75: 429-471.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25: 567-610.
- Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:450-5.
- Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE, et al. 2009. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics.* 64:699-706.
- Manche A, Wood SM, Adrian TE, Welbourn RB, Bloom SR. Pancreatic polypeptide and calcitonin secretion from a pancreatic tumour-clinical improvement after hepatic artery embolization. *Postgrad Med J.* 1983; 59:313-4.
- Alumets J, Sundler F, Falkmer S, Ljungberg O, Håkanson R, Mårtensson H, et al. Neurohormonal peptides in endocrine tumors of the pancreas, stomach, and upper small intestine: I. An immunohistochemical study of 27 cases. *Ultrastruct Pathol.* 1983;5:55-72.
- Machens A, Haedecke J, Hinze R, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H. Hypercalcitoninemia in a sporadic asymptomatic neuroendocrine tumor of the pancreatic tail. *Dig Surg.* 2000; 17: 522-4.
- Mullerpatan PM, Joshi SR, Shah RC, Tampi CS, Doctor VM, Jagannath P, et al. Calcitonin-secreting tumor of the pancreas. *Dig Surg.* 2004; 21:321-4.
- Delis S Bakoyiannis A, Giannakou N, Tsigka A, Avgerinos C, Dervenis C. Asymptomatic calcitonin-secreting tumor of the pancreas. A case report. *JOP.* 2006; 7:70-3.
- Schneider R., Heverhagen AE, Moll R, Bartsch DK, Schlosser K. Differentiation between thyroidal and ectopic calcitonin secretion in patients with coincidental thyroid nodules and pancreatic tumors - a report of two cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118: 520-3.
- Chrisoulidou A, Kaltsas G, Mandanas S, Chatzellis E, Boutzios G, Pazaitou-Panayiotou K. Pancreatic neuroendocrine tumors presenting with hypercalcitonemia. *AACE Clin Case Rep.* 2015; 1: 269-72.
- Schneider R, Waldmann J, Swaid Z, Ramaswamy A, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Calcitonin-secreting pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity. *Pancreas.* 2011; 40:213-21. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182015f5d.
- Gianetta E, Gianfrilli D, Pozza C, Lauretta R, Graziadio C, Sbardella E, et al. Extrathyroidal calcitonin secreting tumors: pancreatic neuroendocrine tumors in patients with multinodular goiter: two case reports. *Medicine.* 2016; 95:e2419. doi: 10.1097/MD.0000000000002419.
- Uccella S, Blank A, Maragliano R, Sessa F, Perren A, La Rosa S. Calcitonin producing neuroendocrine neoplasms of the pancreas: clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2017; 28:351-61. doi: 10.1007/s12022-017-9505-4.
- Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5: 35-44. doi: 10.1038/ncpendmet1023.
- Eskens FA, Roelofs EJ, Hermus AR, Verhagen CA. Pancreatic islet cell tumor producing vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin. *Anticancer Res.* 1997; 17:4667-70.
- Nozières C, Chardon L, Goichot B, Borson-Chazot F, Hervieu V, Chikh K, et al. Neuroendocrine tumors producing calcitonin: characteristics, prognosis and potential interest of calcitonin monitoring during follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174:335-41. doi: 10.1530/EJE-15-0917.
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25:567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2108. Plymouth Meeting: NCCN; 2018.



Caso Clínico

## Linfangioma da Suprarrenal e Hipertensão: Caso Clínico



Ana Sofia Osório<sup>a,\*</sup>, José Rocha<sup>b</sup>, Dolores López-Presa<sup>c</sup>, Ema Lacerda Nobre<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

<sup>b</sup>Serviço de Cirurgia II / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

<sup>c</sup>Serviço de Anatomia Patológica / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-12-04

Accepted/Aceite: 2020-01-15

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Hipertensão;

Linfangioma Quístico;

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais.

*Keywords:*

Adrenal Gland Neoplasms;

Hypertension;

Lymphangioma, Cystic.

### R E S U M O

Os linfangiomas são lesões benignas que resultam de malformações dos vasos linfáticos. Apesar de frequentes noutros órgãos, a localização na suprarrenal é extremamente rara, estando descritos cerca de 60 casos na literatura.

Reporta-se o caso de um linfangioma da suprarrenal direita detectado no decurso da investigação de hipertensão arterial numa jovem de 23 anos. Ao longo do estudo, detectou-se uma lesão na suprarrenal direita com características imagiológicas e comportamento clínico suspeitos, apesar da ausência de hipersecreção hormonal. Procedeu-se a suprarrenalectomia direita por via laparoscópica. O exame histológico mostrou tratar-se de um linfangioma da suprarrenal. Após a cirurgia, assistiu-se à melhoria do perfil tensional.

Os linfangiomas da suprarrenal são raros e o diagnóstico é histológico. Embora sem mecanismo fisiopatológico esclarecido, está descrita a normalização da pressão arterial após a remoção cirúrgica. São necessários mais estudos para estabelecer características específicas que permitam realizar o diagnóstico pré-operatório dos linfangiomas, actualmente abordados como incidentalomas da suprarrenal.

## Adrenal Lymphangioma and Hypertension: Clinical Case

### A B S T R A C T

Lymphangiomas are benign lesions deriving from lymphatic vessels malformations. Although frequent in other glands, adrenal location is extremely rare, with nearly 60 cases described in literature. We report a right adrenal lymphangioma detected during hypertension investigation of a 23 years-old women. Through the study, we found a right adrenal lesion with suspicious image characteristics and doubtful clinical behaviour, without hormonal hypersecretion. Right laparoscopic adrenalectomy was performed. Histological exam revealed an adrenal lymphangioma. After surgery, there was an improvement in blood pressure profile.

Adrenal lymphangiomas are rare and the diagnosis is histological. Even without a pathophysiological established mechanism, blood pressure normalization is described after surgical removal.

Further studies are needed to establish specific characteristics to enable preoperative diagnosis of lymphangiomas, currently approached as adrenal incidentalomas.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ana\\_sofia\\_ro@hotmail.com](mailto:ana_sofia_ro@hotmail.com) (Ana Sofia Osório)

Rua 25 de Abril nº 45 - Vale de Anta, 5400-581 Chaves, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190065>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Os linfangiomas são lesões benignas que resultam de malformações dos vasos linfáticos.<sup>1</sup> Estas lesões são frequentes a nível cervical e axilar. A sua localização a nível da glândula suprarrenal é extremamente rara.<sup>1</sup> Estão descritos cerca de 60 casos na literatura.<sup>1</sup> São lesões maioritariamente assintomáticas, encontradas incidentalmente no decurso de exames complementares realizados noutra contexto.<sup>2</sup> Reporta-se o caso de um linfangioma da suprarrenal direita, detectado na sequência da investigação de uma jovem com hipertensão arterial.

## Caso Clínico

Mulher de 23 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia por incidentaloma da suprarrenal e suspeita de hipertensão secundária. Havia história de hipertensão arterial com 2 anos de evolução, com necessidade de terapêutica anti-hipertensiva dupla com losartan 50 mg e nebivolol 5 mg. O diagnóstico de hipertensão arterial colocou-se numa ida ao serviço de urgência por tonturas, em que se registaram valores de tensão arterial sistólica de 190 mmHg e diastólica de 95 mmHg. Posteriormente, a monitorização feita nos cuidados de saúde primários confirmou hipertensão arterial mantida. Nos primeiros meses esteve apenas medicada com um beta-bloqueante, contudo, por manutenção de perfil hipertensivo foi associado um antagonista dos receptores da angiotensina.

À data da primeira consulta de endocrinologia, as tensões arteriais estavam maioritariamente controladas com a terapêutica anti-hipertensiva dupla, contudo a doente referia cefaleias frequentes, episódios ocasionais de *flushing*, e tonturas associadas a picos hipertensivos, que ocorriam esporadicamente. Não apresentava queixas algicas abdominais ou lombares. A doente era filha única de casal não consanguíneo, não apresentava antecedentes pessoais de relevo, desconhecia história familiar de tumores neuroendócrinos ou de doenças cardiovasculares em idade jovem. Ao exame objectivo apresentava normal estatura e peso, com índice de massa corporal de 23 kg/m<sup>2</sup>. O fenótipo era incharacterístico, não apresentava hirsutismo e os ciclos menstruais eram regulares.

Alterou-se a terapêutica para lercanidipina 10 mg, para realizar o estudo adicional.

A avaliação laboratorial inicial mostrou níveis normais de metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas. A aldosterona e a actividade da renina plasmática também se encontravam dentro dos valores de referência (Tabela 1). Realizou prova de supressão com 1 mg de dexametasona, com um valor de cortisol plasmático de 0,9 ug/dL após dexametasona.

A monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) apresentou um perfil *dipper* e uma tensão arterial média de 134/90 mmHg.

Trazia estudo imagiológico com tomografia computadorizada (TC) abdominal que mostrava uma formação bosselada de 47 mm na suprarrenal direita, com algumas calcificações e zonas hipodensas, em relação com prováveis focos hemorrágicos/quísticos, cujo relatório interrogava o diagnóstico de feocromocitoma.

Perante a dúvida diagnóstica realizou uma cintigrafia corporal com <sup>123</sup>Iodo meta-iodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) que não mostrou fixação anómala do radionuclídeo.

Manteve seguimento na consulta de Endocrinologia e um ano depois reavaliou-se imagiológicamente.

A ressonância magnética (RM) evidenciou um aumento das dimensões da lesão, já conhecida, para os 63 mm (Fig.s 1,2 e 3).

Dado o crescimento da lesão e as características imagiológi-

Tabela 1. Avaliação analítica inicial

	Resultado	Valor Referência	Unidades
<b>CITOLOGIA</b>			
Hemograma			
Hemoglobina	12,5	12,0-15,3	g/dL
Volume globular médio	85,5	80,0-97,0	fL
Hemoglobina globular média	28,8	27,0-33,0	pg
Plaquetas	221x10 <sup>9</sup>	150-450x10 <sup>9</sup>	/L
<b>BIOQUIMICA GERAL (SORO)</b>			
Creatinina	0,55	0,50-0,90	ng/dL
<b>Ionograma</b>			
Sódio	141	135-145	mmol/L
Potássio	4,7	3,5-5,1	mmol/L
Glucose em jejum	88	70-110	mg/dL
<b>ENDOCRINOLOGIA (SORO)</b>			
TSH	1,89	0,30-4,20	uU/mL
Aldosterona	12,8	2,52-39,2	ng/dL
Renina	22,1	4,4-46,1	uUI/mL
<b>Metanefrinas plasmáticas</b>			
Metanefrina	22,0	<65	pg/mL
Normetanefrina	42,0	<196	pg/mL
<b>ENDOCRINOLOGIA (URINA)</b>			
<b>Urina 24 hora</b>			
Volume	1,85	--	L
Cortisol	352	124-581	ug/24h
<b>Prova de supressão com dexametasona 1 mg</b>			
Cortisol	0,9	<1,8	ug/dL

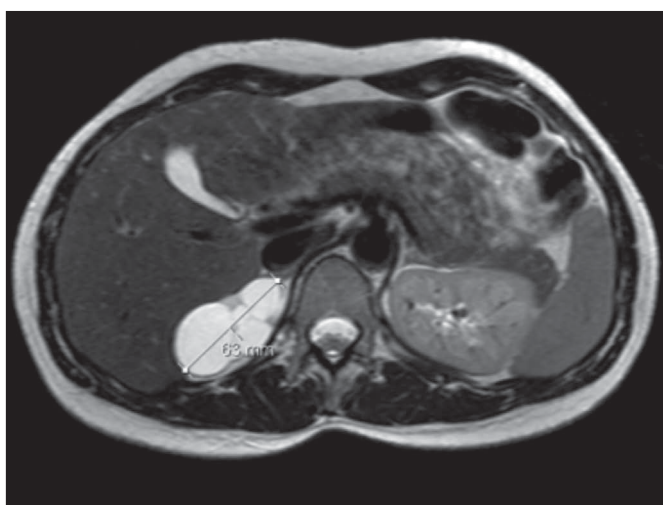


Figura 1. RM abdominal, corte transversal, ponderação T2, lesão hiperintensa ao contraste paramagnético.

cas, optou-se por realizar suprarrenalectomia direita, por via laparoscópica, que decorreu sem complicações. A doente teve alta ao segunda dia pós-operatório.

O exame histológico da peça operatória mostrou um tumor multiquistico da suprarrenal, sem evidência de atipia celular, com

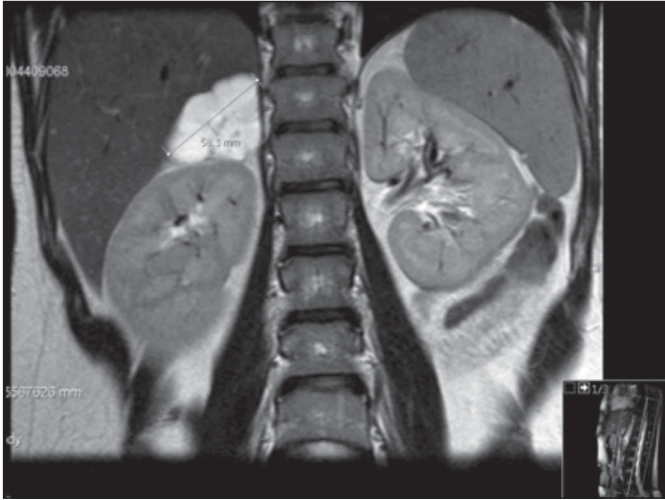


Figura 2. RM abdominal, corte coronal, ponderação T2, lesão hiperintensa ao contraste paramagnético.

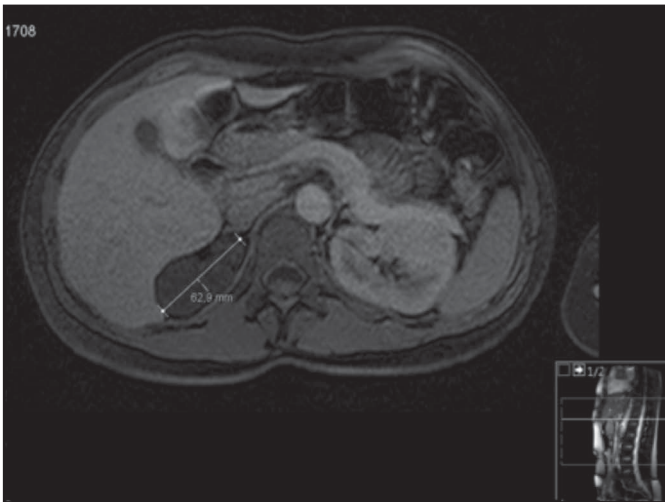


Figura 3. RM abdominal, corte transversal, ponderação T1, lesão hipointensa.

marcação imuno-histoquímica positiva para a podoplanina. O diagnóstico definitivo foi de linfangioma da suprarrenal direita (Figs 4, 5 e 6).

Após a cirurgia assistiu-se à melhoria do perfil tensional com redução progressiva da terapêutica anti-hipertensora, que se suspendeu cerca de um ano depois.

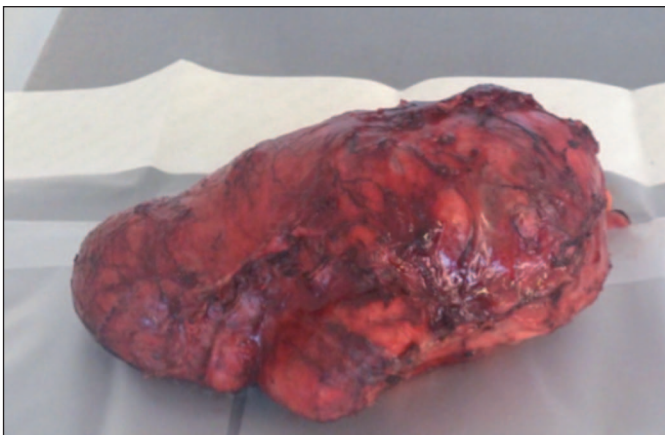


Figura 4. Peça macroscópica da suprarenectomia direita.

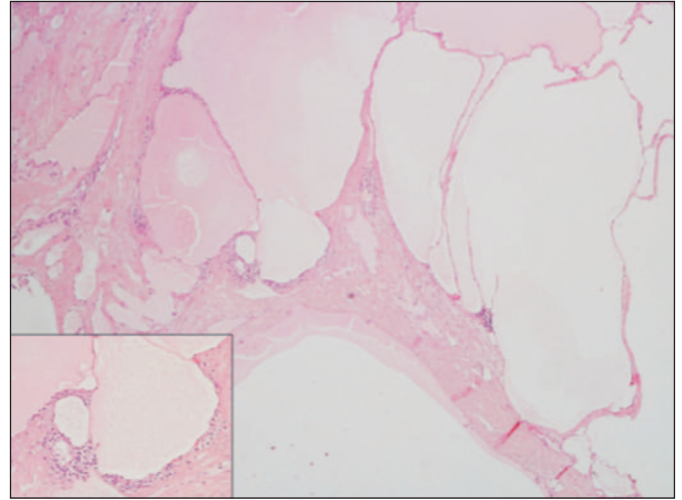


Figura 5. Tumor multiquistico da suprarrenal (HE x25) e pormenor dos quistos com tecido do córtex suprarrenal nos septos (HE x200).

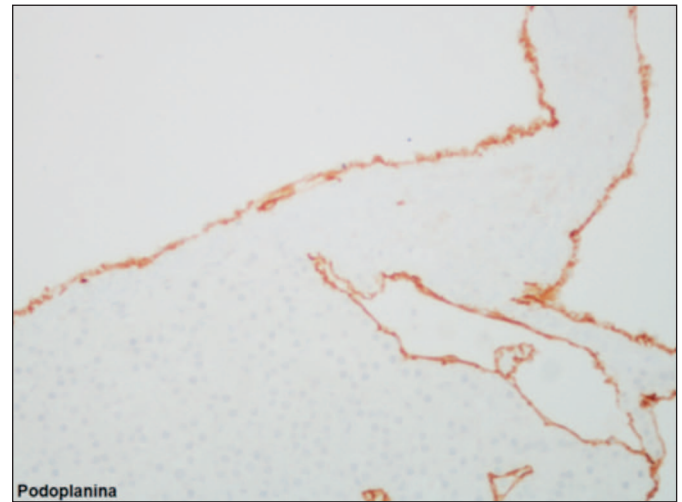


Figura 6. Estudo imunohistoquímico: podoplanina x200.

O MAPA realizado 4 semanas após ter parado todos os anti-hipertensores mostrou novamente um perfil *dipper*, com TA média de 138/94 mmHg.

Dezoito meses após a cirurgia encontra-se assintomática. Mantém-se em vigilância na consulta de Endocrinologia, estando medicada com lercanidipina 10 mg/dia, com bom controlo tensional.

## Discussão

O linfangioma foi descrito pela primeira vez na literatura em 1828 por Reden Backer.<sup>3</sup> A etiopatologia do linfangioma da suprarrenal ainda não está completamente esclarecida.<sup>4</sup> Alguns autores acreditam que estas lesões derivam do crescimento contínuo de malformações ou ectopias linfáticas com origem em células estaminais.<sup>4</sup> Outros advoam que a etiologia está relacionada com uma reacção hiperplásica à inflamação ou ao bloqueio da drenagem linfática.<sup>4</sup>

Os linfangiomas são lesões frequentes em idade pediátrica,<sup>4</sup> sendo comumente diagnosticados na região cervical, axilar e mediastínica.<sup>5</sup> A sua presença a nível abdominal é inferior a 5%,<sup>6</sup> sendo a localização ao nível da glândula suprarrenal extremamente rara.<sup>4</sup>

Estão descritos cerca de 60 casos de linfangiomas da suprarrenal na literatura.<sup>1</sup> A média de idade ao diagnóstico ronda os 40 anos e a prevalência é superior nas mulheres.<sup>2</sup> As dimensões destas

lesões são variadas (entre 2 e 35 cm), com uma média reportada de 8,86 cm.<sup>2</sup> A maior parte dos doentes permanece assintomático durante toda a vida, sendo que o linfangioma é diagnosticado maioritariamente como incidentaloma, no decurso de exames de imagem realizados noutro contexto.<sup>7</sup> Contudo, quando há sintomas, estes restringem-se habitualmente a dor abdominal, sendo invulgar a palpação de uma massa.<sup>2</sup> São raros os casos descritos com hipertensão concomitante que remite após a cirurgia. Acredita-se que o efeito de massa do tumor sobre a artéria renal esteja implicado na etiopatogenia da hipertensão nestes doentes.<sup>8</sup> Todavia, esta associação entre linfangioma da suprarrenal e hipertensão arterial não está totalmente esclarecida.<sup>2</sup>

A avaliação analítica habitualmente realizada não ajuda ao diagnóstico de linfangioma da suprarrenal já que estas lesões não se associam habitualmente a hipersecreção hormonal.

Imagiologicamente, os linfangiomas da suprarrenal surgem na ecografia como lesões anecóicas.<sup>9</sup> Na TC apresentam-se geralmente como lesões hipodensas, que não captam contraste, com bordos finos, uni ou multiloculadas, com baixa densidade (0-20 unidades de Hounsfield) e, por vezes com focos de calcificação.<sup>9</sup> Na RM, o linfangioma aparece como uma lesão homogênea, hipointensa e quística, com bordos delineados pelo contraste em T1 e hiperintensa em T2.<sup>9</sup>

Não existe nenhuma característica imagiológica patognomónica de linfangioma da suprarrenal, nem achados claramente sugestivos destas lesões.<sup>9</sup> Combinando particularidades clínicas e imagiológicas, doentes assintomáticos, com lesões da suprarrenal não secretoras, de padrão quístico, calcificações e ausência de captação de contraste na TC, devem ser considerados como potenciais linfangiomas da suprarrenal.<sup>9</sup>

Ainda assim, algumas características podem levantar suspeição de malignidade numa lesão quística suprarrenal, como sendo a aparência heterogênea, a presença de necrose interna, as calcificações e as dimensões da lesão.<sup>10,11</sup> Nestes casos, a suprarrenalectomia deve ser ponderada, principalmente em tumores grandes, pois 7% dos tumores quísticos maiores que 5 cm são malignos.<sup>12</sup>

A abordagem do linfangioma depende geralmente dos achados imagiológicos, sendo as dimensões da lesão a indicação principal para a cirurgia. Não existe consenso na literatura relativamente às dimensões para suprarrenalectomia, sendo que outras características suspeitas, como as microcalcificações, podem pesar na decisão final.<sup>13</sup> A hipersecreção hormonal não é factor decisor por não estar geralmente presente nos linfangiomas.

O diagnóstico de linfangioma da suprarrenal é apenas confirmado com a histologia do tumor. No exame anatomopatológico, estes tumores apresentam cavidades com fino revestimento endotelial, com conteúdo quístico proteico no seu interior, geralmente quistos multiloculados com focos de agregados linfocitários nas paredes.<sup>4</sup> No estudo imunohistoquímico, os linfangiomas expressam marcadores endoteliais (CD31, CD34 e antigénio relacionado com o factor VIII).<sup>4</sup> A origem linfática confirma-se pela positividade à podoplanina.<sup>1</sup>

O seguimento clínico destes doentes após a suprarrenalectomia deve ser considerado. Devido à raridade desta entidade nosológica, não existem certezas acerca do seu comportamento a longo prazo, particularmente na presença de células atípicas.<sup>1,14</sup> Assim, a vigilância clínica é aconselhada.

## Conclusão

Os linfangiomas da suprarrenal são tumores extremamente raros, geralmente assintomáticos e cujo diagnóstico é histológico. O

diagnóstico diferencial com outros tumores da suprarrenal pode ser desafiante, por partilharem algumas características clínicas e imagiológicas. A excisão cirúrgica destas lesões é determinada pelas características imagiológicas, pelas dimensões e/ou pela evidência de crescimento. Existem casos descritos na literatura a reportar uma normalização do perfil tensional em doentes hipertensos após a excisão do linfangioma, embora o mecanismo e a relação não estejam estabelecidos. No caso desta jovem, a excisão cirúrgica do linfangioma de grandes dimensões traduziu-se numa melhoria do perfil tensional, sem completa normalização. Contudo aguarda-se a evolução a médio prazo e mantém-se a doente em seguimento na consulta de Endocrinologia.

Pela raridade desta patologia são necessários mais estudos para perceber as características específicas do linfangioma da suprarrenal, sendo que, uma vez que o diagnóstico é histológico, este tipo de tumores é abordado como um incidentaloma da suprarrenal.<sup>15</sup>

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

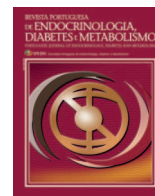
**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

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

## References / Referências

1. Ellis CL, Banerjee P, Carney E, Sharma R, Netto GJ. Adrenal lymphangioma: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of a rare lesion. *Hum Pathol.* 2011;42:1013-8. doi: 10.1016/j.humpath.2010.10.023.
2. Michalopoulos N, Laskou S, Karayannopoulou G, Pavlidis L, Kanellios I. Adrenal gland lymphangiomas. *Indian J Surg.* 2015;77:1334-42.
3. Solomou EG, Patriarheas GV, Mpadra FA, Karamouzis MV, Dimopoulos I. Asymptomatic adult cystic lymphangioma of the spleen: case report and review of the literature. *Magn Reson Imaging.* 2003;21:81-4.
4. Ates LE, Kapran Y, Erbil Y, Barbaros U, Dizdaroglu F. Cystic lymphangioma of the right adrenal gland. *Pathol Oncol Res.* 2005;11:242-4. doi: 10.1007/bf02893858.
5. Poncelet V. Retroperitoneal cystic lymphangioma. *J Belge Radiol.* 1998;81:245.
6. Kim JK, Yoo KS, Moon JH, Park KH, Chung YW, Kim KO, et al. Gallbladder lymphangioma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007;13:320-3.

7. Zhao M, Gu Q, Li C, Yu J, Qi H. Cystic lymphangioma of adrenal gland: a clinicopathological study of 3 cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:5051-6.
8. Geramizadeh B, Yazdanpanah S, Salahi H, Marzban M. Adrenal cystic lymphangioma presented with hypertension: a case report. *Nephrourol Mon.* 2015;7:e27049. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27049.
9. Rodrigo Gasque C, Marti-Bonmati L, Dosda R, Gonzalez Martinez A. MR imaging of a case of adenomatoid tumor of the adrenal gland. *Eur Radiol.* 1999;9:552-4.
10. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics.* 1998;18:393-412.
11. Jordan E, Poder L, Courtier J, Sai V, Jung A, Coakley FV. Imaging of nontraumatic adrenal hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199:W91-8.
12. Rowe SP, Bishop JA, Prescott JD, Salvatori R, Fishman EK. CT Appearance of adrenal cystic lymphangioma: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206:81-5. doi: 10.2214/AJR.15.14786.
13. Lubikowski J, Uminski M, Andrysiak-Mamos E, Pynka S, Fuchs H, Wojcicki M, et al. From open to laparoscopic adrenalectomy: thirty years' experience of one medical centre. *Endokrynol Pol.* 2010;61:94-101.
14. Satou T, Uesugi T, Nakai Y, Hayashi Y, Imano M, Hashimoto S. Case of adrenal lymphangioma with atypical lymphocytes in aspirate cytology. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:87-90.
15. Khoda J, Hertzanu Y, Sebbag G, Lantsberg L, Barky Y. Adrenal cysts: diagnosis and therapeutic approach. *Int Surg.* 1993;78:239-42.



Caso Clínico

## Tratamento Endócrino na Síndrome de Prader-Willi: Caso Clínico de Dois Gémeos Monozigóticos



Vânia Gomes<sup>a,\*</sup>, Florbela Ferreira<sup>a</sup>, Maria João Bugalho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-08-08

Accepted/Aceite: 2020-01-12

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Enantato de Testosterona;

Gémeos Monozigóticos;

Síndrome de Prader-Willi/tratamento.

*Keywords:*

Prader-Willi Syndrome/therapy;

Testosterone Enanthate;

Twins, Monozygotic.

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome de Prader-Willi é uma doença genética associada a deleção ou inativação de parte do cromossoma 15, com manifestações físicas e neurocomportamentais.

**Caso Clínico:** Dois gémeos monozigóticos, género masculino, 23 anos, gravidez espontânea, com síndrome de Prader-Willi diagnosticada aos 14 meses de idade. A partir dos 4 anos, apresentaram aumento progressivo do peso, com compulsão alimentar, e atraso no crescimento estatural. Os primeiros sinais de puberdade não evolutiva manifestaram-se aos 12 anos. Aos 16 anos foi iniciada terapêutica com somatotropina e aos 17 anos com enantato de testosterona. Contudo, ambos desenvolveram insulinoresistência, obesidade mórbida, apneia obstrutiva do sono e alterações comportamentais com agravamento progressivo, o que levou à suspensão de ambos os fármacos.

**Conclusão:** Estes 2 casos ilustram a ocorrência da síndrome de Prader-Willi em gémeos monozigóticos e a exacerbação de distúrbios comportamentais e de outras comorbilidades na sequência do tratamento endócrino.

## Endocrine Treatment in Prader-Willi Syndrome: Two Monozygotic Twins

### A B S T R A C T

**Introduction:** Prader-Willi syndrome is a genetic disease associated with the deletion or inactivation of part of chromosome 15, with physical and neurobehavioral manifestations.

**Case Report:** We report two cases of monozygotic twins, spontaneous pregnancy, male gender, 23-year-old, affected by Prader-Willi syndrome diagnosed at 14 months of age. From 4 years of age onwards they presented progressively increasing weight gain associated with binge-eating, and delayed height growth. Puberty started at 12 years but was non progressive. At 16-year-old, treatment with somatotropin was started and at 17-year-old they initiated testosterone enanthate. However, both twins developed insulin resistance, morbid obesity, obstructive sleep apnea and behavioral problems, which ultimately led to the cessation of treatment.

**Conclusion:** This two cases illustrates the occurrence of Prader-Willi syndrome in monozygotic twins. Endocrine treatments can origin exacerbation of behavioral problems and other comorbid conditions.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [vania.rodrigues.gomes@gmail.com](mailto:vania.rodrigues.gomes@gmail.com) (Vânia Gomes)

Av. Prof Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

## Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença de etiologia genética, complexa e multissistêmica descrita pela primeira vez em 1956 pelos médicos Prader, Labhart e Willi.<sup>1</sup> Esta síndrome resulta da alteração da expressão de genes, localizados na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 de origem paterna, conhecida como a região crítica do SPW.<sup>2</sup> Cerca de 70% dos casos devem-se a uma deleção desta região; 20% - 30% são causados por dissomia uniparental materna do cromossoma 15 e 1% - 3% dos casos estão relacionados com defeitos de *imprinting*.<sup>3</sup> É a forma mais comum de obesidade síndromica, afetando cerca de 1:10 000–1:30 000 indivíduos, com frequência semelhante entre os géneros.<sup>4</sup>

A SPW caracteriza-se por marcada hipotonia neonatal com dificuldade de sucção, alterações comportamentais, défice cognitivo, características dismórficas (olhos amendoados, boca pequena com cantos voltados inferiormente, lábio superior fino, mãos e pés pequenos, escoliose, baixa estatura), hiperfagia precoce com desenvolvimento progressivo de obesidade grave e alterações endócrinas múltiplas (hipogonadismo, défice de hormona de crescimento - DHC, hipotiroidismo e insuficiência suprarrenal central).<sup>1,5</sup> Perante a suspeita clínica de SPW é essencial efetuar a análise de metilação do DNA para confirmação do diagnóstico.<sup>2</sup>

A disfunção hipotalâmica é a alteração endócrina primordial e tem sido implicada em várias manifestações da SPW como a hiperfagia (resultando em obesidade), alterações da termorregulação, aumento do limiar de dor, alterações da respiração durante o sono e disfunção endócrina hipofisária.<sup>6,7</sup> A obesidade e as complicações associadas como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a hipertensão pulmonar e a diabetes tipo 2 são as principais causas de morbilidade e mortalidade nestes doentes.<sup>8</sup>

O hipogonadismo é um achado frequente, estando presente em ambos os géneros e manifestando-se por hipoplasia genital, desenvolvimento pubertário incompleto e infertilidade na maioria dos casos. Geralmente tem origem central, porém em alguns doentes, sobretudo do género masculino, pode ocorrer hipogonadismo primário.<sup>4</sup> A hipoplasia genital pode ser evidente ao nascimento e mantém-se ao longo da vida. Nos recém-nascidos, pode manifestar-se como hipoplasia ou ausência dos pequenos lábios ou clitóris no género feminino e criptorquidismo e micropénis no género masculino.<sup>7</sup> Embora o tamanho do pénis possa estar dentro da faixa normal ao nascimento e no início da infância, ao longo do tempo pode tornar-se até 2 desvios-padrão menor, comparativamente aos indivíduos saudáveis.<sup>7</sup> O criptorquidismo uni ou bilateral surge em 80% - 90% dos homens.<sup>8</sup> A puberdade pode ter início na idade prevista ou existir atraso.<sup>7</sup> O desenvolvimento sexual é incompleto, verificando-se, amenorreia primária na maioria das raparigas, enquanto que os rapazes podem ter pénis e testículos diminuídos, escroto hipoplásico, pouco enrugado e pigmentado.<sup>7</sup> Assim, na idade adulta, os homens, apresentam níveis de testosterona reduzidos, hipoplasia genital e infertilidade.<sup>7</sup> De modo semelhante, as mulheres têm níveis de estrogénio diminuídos e geralmente são inférteis, embora tenham sido reportados alguns casos de gravidez.<sup>7</sup>

O hipotiroidismo ocorre em cerca de 20% - 30% dos casos e, à semelhança das outras endocrinopatias características da síndrome, parece ter origem central.<sup>2</sup>

Em resultado da disfunção hipotalâmica global, os indivíduos com SPW estão em risco de desenvolver insuficiência suprarrenal central.<sup>2</sup> Deste modo, os cuidadores dos doentes com SPW devem ser educados para os sintomas sugestivos de insuficiência suprarrenal, em particular casos de stress agudo e, em caso de dúvida,

dever-se-á medicar os doentes com hidrocortisona em doses de stress adequadas.<sup>4</sup>

O SPW cursa com um quadro clínico semelhante ao do DHC, caracterizando-se por alteração da composição corporal (aumento da massa gorda, diminuição da massa magra e baixa densidade mineral óssea).<sup>9</sup> Neste contexto, a terapêutica com hormona de crescimento (HC) está recomendada, mesmo que não se verifique DHC, tendo em conta o seu efeito benéfico no crescimento e melhoria da composição corporal.<sup>9</sup>

Apresentam-se os casos clínicos de dois gémeos monozigóticos com SPW, pela sua raridade e por documentarem as dificuldades da abordagem e tratamento endócrino destes doentes.

## Caso Clínico

Descrevem-se os casos de dois gémeos monozigóticos, do género masculino, com 23 anos de idade, afetados por SPW, concebidos sem recurso a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e filhos de pais não consanguíneos. O nascimento ocorreu às 34 semanas de gestação por parto eutócico hospitalar, sendo a somatometria dos recém-nascidos apropriada para a idade gestacional [gémeo 1 - peso 2410 g (percentil 50-90), comprimento 48 cm (percentil 50-90); gémeo 2 - peso 2080 g (percentil 10-50), comprimento 47 cm (percentil 50-90)]. No período neonatal verificou-se hipotonia e dificuldade na sucção com necessidade de internamento hospitalar. Posteriormente, aos 14 meses de idade, os gémeos foram referenciados a consulta de doenças metabólicas para investigação de atraso psicomotor (não mantinham equilíbrio sentados, não gatinhavam, não compreendiam ordens simples). Ao exame físico, destacava-se fâcies característico (olhos amendoados e boca pequena) e criptorquidia. Perante a suspeita de SPW foi solicitado teste genético que confirmou dissomia uniparental materna do cromossoma 15.

Apesar do acompanhamento dietético implementado, a partir dos 4 anos de idade apresentaram evolução ponderal em perfil ascendente associada a padrão de compulsão alimentar. Contudo, verificou-se atraso no crescimento estatural (Figs 1 e 2). O índice de massa corporal (IMC) evoluiu acima do percentil 95, a partir dos 5 anos (Fig. 3), em ambos os doentes.

Aos 5 anos, foi realizada orquidopexia. Durante o seguimento, ambos apresentaram volume testicular diminuído. A puberdade teve início espontâneo aos 12 anos (gémeo 1 - estadios de Tanner II, volume testicular 4 mL; gémeo 2- estadios de Tanner II, volume testicular 5 mL), mas sem progressão, pelo que aos 17 anos foi iniciada terapêutica com enantato de testosterona, injeção intramuscular, 100 mg a cada 28 dias.

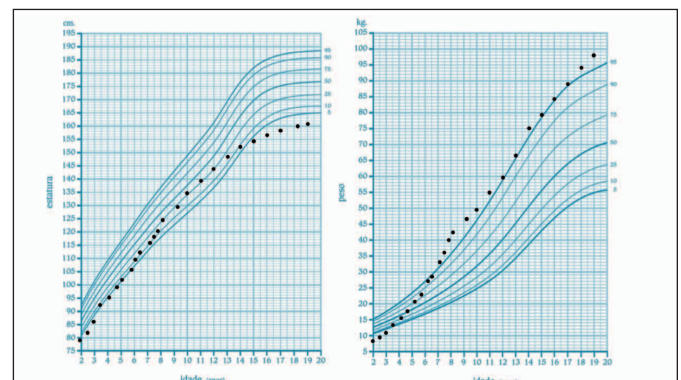


Figura 1. Curvas de estatura e peso, gémeo 1.



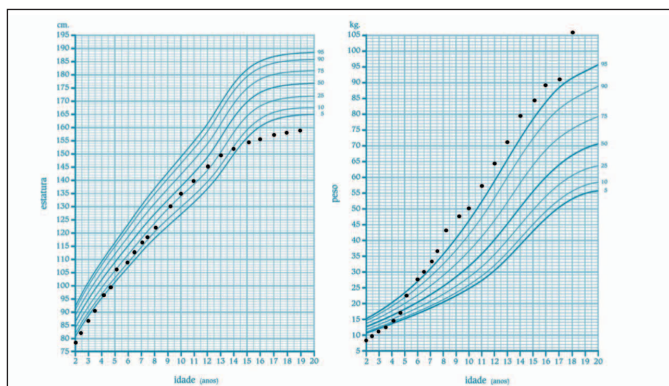


Figura 2. Curvas de estatura e peso, gémeo 2.

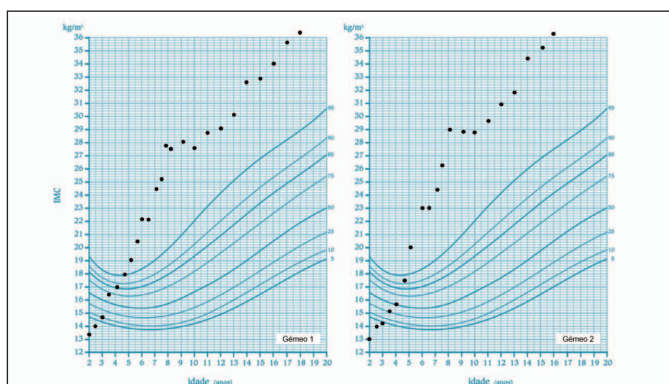


Figura 3. Curva de Índice de Massa Corporal (IMC) do gémeo 1 e gémeo 2.

Aos 15 anos foi diagnosticada SAOS com necessidade de terapêutica com *continue positive airway pressure* (CPAP). Em 2012 (aos 16 anos), na sequência da autorização de comparticipação do tratamento com somatropina na SPW em Portugal, foi iniciada esta terapêutica, com titulação de dose até um máximo de 1,2 mg/dia (correspondendo a uma dose de 0,63 mg/m<sup>2</sup>/dia para ambos os doentes). Na altura da transição para a consulta de Endocrinologia de adultos (aos 19 anos de idade) estavam medicados com 0,9 mg/dia (gémeo 1: 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dia; gémeo 2: 0,42 mg/m<sup>2</sup>/dia). Nas avaliações laboratoriais realizadas, não se documentaram outros défices hormonais (Tabela 1). Os doentes mantiveram hiperfagia

Tabela 1. Avaliação analítica prévia à instituição da terapêutica com enantato de testosterona e somatropina (outubro de 2012).

Parâmetro	Gémeo 1	Gémeo 2	Intervalo de referência
TSH (μU/mL)	0,83	1,02	0,51 – 4,94
FT4 (ng/dL)	1,01	1,05	0,83 – 1,43
FSH (U/L)	3,6	2,8	1,2 – 7,8
LH (U/L)	3,69	2,58	1,5 – 9,3
Testosterona total (ng/dL)	69,7	38,5	188 – 882
IGF-1 (ng/mL)	342	202	116 – 358
HbA1c (%)	5,9	5,8	4 – 5,7
Cortisol matinal (μg/dL)	16,1	15,7	4,3 – 23 (8:00h)
Insulina (mU/L)	16,3	21,6	3 – 25
Sódio (mmol/L)	140	143	135 – 145
Potássio (mmol/L)	4,8	5	3,5 – 5,1

marcada e apesar das tentativas de implementação de medidas dietéticas, verificou-se agravamento da insulinoresistência e desenvolvimento de obesidade grau 3. Em julho 2016, apresentavam um IMC de 44 kg/m<sup>2</sup> (gémeo 1) e 49,8 kg/m<sup>2</sup> (gémeo 2). Apesar do seguimento em consulta de Pedopsiquiatria e instituição de terapêutica com ácido valpróico e metilfenidato, houve agravamento das alterações de comportamento (oposição, impulsividade e agressividade significativas), o que conduziu à suspensão da terapêutica com enantato de testosterona em janeiro de 2016 (aos 20 anos de idade). A terapêutica com somatropina em fase de transição foi mantida até julho de 2016, tendo sido suspensa devido ao agravamento marcado da obesidade e SAOS.

## Discussão

Os casos apresentados realçam dois pontos importantes. Em primeiro lugar, tratam-se de gémeos, monozigóticos, concebidos naturalmente, ambos afetados por SPW. A frequência de gémeos na população com SPW, concebidos sem recurso a técnicas de PMA, parece ser semelhante à da população em geral.<sup>10</sup> No entanto, de acordo com o nosso conhecimento, os casos de gémeos ambos afetados pela síndrome, descritos na literatura, são raros.<sup>11-14</sup>

Em segundo lugar, permite refletir sobre a dificuldade da abordagem desta síndrome, particularmente no que se refere à terapêutica endócrina.

O SPW é uma patologia complexa que necessita de uma abordagem global, que tenha em conta as suas questões médicas, psiquiátricas, nutricionais e sociais que só pode ser alcançada através de equipas multidisciplinares.<sup>15</sup> Ao Endocrinologista cabe a gestão da obesidade e das complicações metabólicas associadas, bem como a avaliação e reposição dos múltiplos défices endócrinos, nomeadamente o hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo e DHC. Nos casos descritos, os gémeos apresentavam hipogonadismo, atraso de crescimento e alteração da composição corporal.

Na SPW a terapêutica com HC está recomendada para otimizar a estatura final e a composição corporal.<sup>9,16</sup> Ademais, a terapêutica com HC parece ter efeitos positivos nas capacidades cognitivas, comunicativas, linguagem, desenvolvimento motor e na qualidade de vida.<sup>7</sup> Os benefícios deste tratamento favorecem a continuação do tratamento também durante a fase de transição e idade adulta.<sup>17</sup> Em Portugal esta terapêutica começou a ser comparticipada em 2012, na idade pediátrica e fase de transição. Está recomendado que a terapêutica seja instituída logo que possível após o diagnóstico.<sup>7</sup> Não obstante, existem algumas contraindicações para a terapêutica com HC, nomeadamente a obesidade grave, SAOS não tratada, neoplasia ativa, psicose ativa, diabetes não controlada e escoliose grave (> 60°).<sup>18</sup> A terapêutica deve ser suspensa perante obesidade incontrolável (aumento anual do IMC ≥ 0,5 desvio-padrão), agravamento do controlo glicémico, da SAOS ou da escoliose.<sup>9</sup> Nos casos clínicos apresentados, o agravamento da obesidade e SAOS ditou a suspensão da terapêutica.

O hipogonadismo é um achado clínico frequente nos doentes com SPW. A terapêutica hormonal tem inúmeros benefícios, particularmente o aumento da densidade óssea e massa muscular, melhoria da imagem corporal e da qualidade de vida.<sup>19</sup> O enantato de testosterona é habitualmente a opção escolhida por questões de conveniência e custo.<sup>4</sup> Esta terapêutica está preconizada quando ocorre atraso ou estagnação do desenvolvimento pubertário, com início por volta 14-16 anos.<sup>7</sup> A dose inicial deve ser 25% - 50% da dose recomendada para os homens adultos, ou seja, 50-100 mg a cada 28 dias, sendo gradualmente aumentada até se alcançar as

doses habituais recomendadas para o adulto (200-250 mg) e visando níveis de testosterona no limite inferior do normal.<sup>4</sup> Embora ainda não tenha sido claramente demonstrado, pensa-se que o tratamento com testosterona possa potenciar um aumento da agressividade.<sup>4</sup> O agravamento das perturbações de comportamento que os doentes demonstraram, apesar da instituição de terapêutica com psicofármacos e o acompanhamento em consulta de Pedopsiquiatria, conduziu à suspensão do enantato de testosterona.

Nos doentes com SPW os tratamentos hormonais podem ser controversos tendo em conta a possível exacerbação de distúrbios comportamentais e outras patologias associadas à síndrome, nomeadamente a obesidade e SAOS.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

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

## Ethical Disclosures

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

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

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

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

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

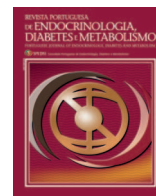
## References / Referências

- Goralska M, Bednarczuk T, Roslon M, Libura M, Szalecki M, Hilezer M et al. Management of Prader-Willi Syndrome (PWS) in adults - what an endocrinologist needs to know. Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. *Endokrynol Pol.* 2018; 69. doi: 10.5603/EP.2018.0047.
- Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2019. [consultado Agosto 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>.
- Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi syndrome: clinical genetics and diagnostic aspects with treatment approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 12: 136-66.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38: 1249-63. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Crino A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11: 579-93. doi: 10.2147/DMSO.S141352.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4183-97.
- Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20: 239-50. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012; 14: 10-26.
- Comissão Nacional para a Normalização da Hormona de Crescimento. Normas da Comissão Nacional para a Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC). Lisboa: CNNHC; 2018.
- Gold JA, Ruth C, Osann K, Flodman P, McManus B, Lee HS, et al. Frequency of Prader-Willi syndrome in births conceived via assisted reproductive technology. *Genet Med.* 2014; 16: 164-9. doi: 10.1038/gim.2013.97.
- Jehee FS, de Oliveira VT, Gurgel-Giannetti J, Pietra RX, Rubatino FV, Carobin NV, et al. Dual molecular diagnosis contributes to atypical Prader-Willi phenotype in monozygotic twins. *Am J Med Genet A.* 2017; 173: 2451-5. doi: 10.1002/ajmg.a.38315.
- Trevisan C, Saia A, Schergna E, Mantero F. The Prader-Willi syndrome: neuroendocrine study of identical twins. *Ital J Neurol Sci.* 1983; 4: 79-83.
- Brissenden JE, Levy EP. Prader-Willi syndrome in infant monozygotic twins. *Am J Dis Child.* 1973; 126: 110-2.
- Ikeda K, Asaka A, Inouye E, Kaihara H, Kinoshita K. Monozygotic twins concordant for Prader Willi syndrome. *Jinrui Idengaku Zasshi.* 1973; 18: 220-5.
- Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M, et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2018; 7: 663-72. doi: 10.1530/EC-18-0089.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 361-97. doi: 10.1159/000452150.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 785-94. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.003.
- Passone CB, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LB, Koiffmann CP, et al. Prader-willi syndrome: what is the general pediatrician supposed to do? - a review. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36:345-52. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003.
- Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014; 383: 1250-63. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Caso Clínico

## Síndrome de Marine-Lenhart: Um Caso Raro de Hipertiroidismo



Joana Maurício<sup>a,\*</sup>, Marta Arriaga Rocha<sup>a</sup>, Susana Heitor<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina III - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2020-02-03

Accepted/Aceite: 2020-03-15

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

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

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Doença de Graves;

Hipertiroidismo;

Nódulo da Tiróide;

Síndrome.

*Keywords:*

Graves Disease;

Hyperthyroidism;

Syndrome;

Thyroid Nodule.

### R E S U M O

A síndrome de Marine-Lenhart é uma causa rara de hipertiroidismo, caracterizada pela coexistência da doença de Graves e um nódulo funcionante ou bócio multinodular tóxico. Mulher de 88 anos com queixas de dispneia, edema dos membros inferiores, diarreia, disфонia e intolerância ao calor. Ao exame físico com bócio multinodular. Analiticamente com NT-proBNP elevado, TSH suprimida, T4 e T3 livre elevadas e anticorpos anti-receptor TSH positivos. Eletrocardiograma com fibrilhação auricular inaugural. Assumido o diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda em contexto de fibrilhação auricular de novo e hipertiroidismo, tendo sido iniciada terapêutica. Ecografia com glândula tiroideia multinodular e cintigrafia com tecnésio-99m (Tc-99m) com a presença de nódulos hiper e hipofuncionantes, sugerindo o diagnóstico de síndrome de Marine-Lenhart. Embora a autoimunidade positiva e o padrão ecográfico confirmem a etiologia da maioria dos casos de doença de Graves, a cintigrafia pode ser útil em casos de bócio multinodular, pois altera a abordagem terapêutica.

### Marine-Lenhart Syndrome: A Rare Cause of Hyperthyroidism

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

Marine-Lenhart syndrome is a rare cause of hyperthyroidism, characterized by the coexistence of Graves' disease and a functioning nodule or toxic multinodular goiter. An 88-year-old female was admitted to the emergency department with dyspnea, lower limbs' edema, diarrhea, dysphonia and heat intolerance. During physical examination a multinodular goiter was identified. Blood tests showed elevated NT-proBNP, suppressed TSH, elevated free T4 and free T3 and positive TSH receptor antibodies. Electrocardiogram revealed new-onset atrial fibrillation. Diagnosis of acute heart failure in a patient with de novo atrial fibrillation and hyperthyroidism was assumed and specific treatment was initiated. Thyroid ultrasound showed a multinodular enlarged gland and technetium-99m (Tc-99m) scintigraphy showed hyper and hypofunctioning nodules, suggesting the diagnosis of Marine-Lenhart syndrome. Although autoimmune tests and thyroid ultrasound pattern confirm the etiology of most of Graves' diseases, scintigraphy may be useful in multinodular goiter cases, because it changes the therapeutic approach.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joana.mauricio@hff.min-saude.pt](mailto:joana.mauricio@hff.min-saude.pt) (Joana Maurício)

Serviço de Medicina III - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, IC 19 2720-276, Amadora, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc200009>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Unlike hypothyroidism, which becomes more prevalent with age, the incidence of Graves' disease peaks between 30 and 50 years of age, although people can be affected at any age.<sup>1</sup> Thyroid nodules are also very common, being palpable in approximately 5% in women and 1% in men, and detectable on ultrasound in 19%-68% in the general population.<sup>2</sup> The prevalence of thyroid nodules has been shown to be higher in women and the elderly, and most of these nodules are non-functioning and cause no symptoms.<sup>2,3</sup>

Marine-Lenhart syndrome, described in 1911, is a condition characterized by the coexistence of Graves disease and a functioning nodule or toxic multinodular goiter. This is a rare and controversial cause of hyperthyroidism, with a reported prevalence of 0.8%-2.7% in patients with Graves disease.<sup>4</sup>

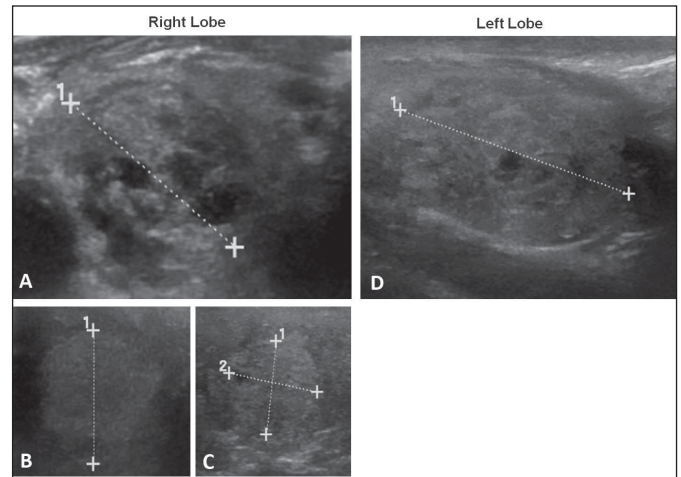
We present a case of Marine-Lenhart syndrome in an octogenarian female.

## Case Report

An 88-year-old female, previously healthy, with no medical history, no previous surgeries or hospitalizations, no usual medication or known allergies, was admitted to the emergency department with shortness of breath, exertional dyspnea, nonproductive cough, and edema of the lower limbs, with one-week duration. She also complained of diarrhea, dysphonia and heat intolerance with six weeks duration, with no fever, weight loss, headache, visual or sleep pattern changes.

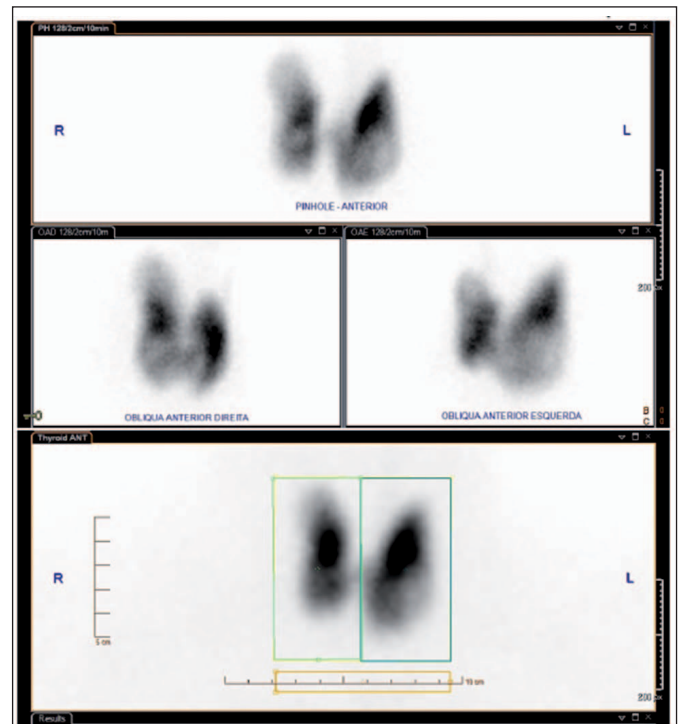
At physical examination her blood pressure was normal (139/60 mmHg), but her heart rate was elevated (118 bpm). Cardiac sounds were arrhythmic, and she presented with bibasilar crackles at lung auscultation and symmetrical lower limbs' edema. She also had a slightly enlarged thyroid gland, with ill-defined borders, and no signs or symptoms of orbitopathy. Laboratory tests revealed an elevated NT-proBNP at 2932 pg/mL (normal range: <738 pg/mL), TSH below 0.005 mUI/mL (normal range: 0.270-4.200 mUI/L), an elevated free T4 at 3.34 ng/dL (normal range: 0.93 – 1.70 ng/dL) and an elevated free T3 at 14.3 pg/mL (normal range: 2.00 – 4.40 pg/mL), with no history of previous exposure to iodinated contrast or other products containing iodine. The TSH receptor antibodies (TRAb) were positive at 27.8 UI/L (normal range: <1.75 UI/L). The electrocardiogram revealed new-onset atrial fibrillation with a heart rate of 122 bpm and chest radiography revealed interstitial edema. It was assumed the diagnosis of acute heart failure, in a patient with de novo AF, in the context of hyperthyroidism. Diuretic (furosemide), beta-blocker (bisoprolol) and anticoagulation (subcutaneous enoxaparin) were started, as well as therapy with methimazole, at the dose of 15 mg a day.

Thyroid ultrasound described an enlarged (left lobe 20 x 24 x 61 mm and right lobe 23 x 21 x 58 mm), diffusely heterogeneous and multinodular thyroid gland, with a substernal goiter component, of which stood out: in the right lobe, a 24 mm mixed predominantly solid isoechoic nodule with regular contours, an 11 mm hyperechoic solid nodule with regular contours, a 12 mm mixed predominantly solid and hyperechoic nodule with regular contours; and in the left lobe, a 33 mm mixed predominantly solid and isocogenic nodule, with regular contours (Fig. 1). There were also multiple solid infra-centimeter hyperechoic nodules in the left lobe, all of them with regular contours.



**Figure 1.** Thyroid ultrasound. Right Lobe: (A) 24 mm mixed predominantly solid isoechoic nodule; (B) and (C) 12 mm and 11 mm hyperechoic solid nodules. Left Lobe: (D) 33 mm mixed predominantly solid isoechoic nodule.

One month later, and after stopping methimazole in the previous 7 days, scintigraphy with Tc-99m was performed. Thyroid gland demonstrated increased uptake of Tc-99m at 6.8% (normal range: 1%-3.5%), with a multinodular goiter with hyperfunctioning nodules (middle third of the right lobe and upper third of the left lobe) and hypofunctioning nodules (lower and upper third of the right lobe and lower two thirds of the left lobe) (Fig. 2). The diagnosis was consistent with Marine-Lenhart syndrome.



**Figure 2.** Thyroid scintigraphy with Tc-99m. Multinodular goiter, with hyperfunctioning ("hot") nodules and hypofunctioning ("cold") nodules in both lobes..

Although the patient had a formal indication for cold nodule cytology and definitive treatment, due to age, comorbidities and low-risk malignancy thyroid nodules, it was decided to maintain a conservative therapy and surveillance. Over the next months, the

patient maintained 5 mg a day of methimazole, with normalized free T4, free T3 and TSH values, and no symptoms.

## Discussion

Thyroid nodules, which occur in 10%-15% of patients with Graves' disease, may present as pseudo-nodules, nodular goiter, hyperplastic nodules, differentiated thyroid cancer, or as functioning thyroid nodules.<sup>5</sup> Although the coexistence of Graves' disease and functioning nodules is commonly named Marine-Lenhart syndrome, the diagnosis criteria are still not well established. In order to settle the discrepancies in the definition of the Marine-Lenhart syndrome, Neuman *et al* (2018) proposed the following criteria for the diagnosis and classification of patients with Graves' disease and functioning nodules: 1) thyroid function tests consistent with hyperthyroidism with serological testing for Graves' disease (TRAb); 2) increased radioactive iodine uptake and the presence of "cold" or "hot" nodules; 3) thyroid nodule biopsy revealing a hyperplastic lesion or follicular adenoma.<sup>4</sup>

Although autoimmune testing and thyroid ultrasound pattern confirm the etiology of the majority cases of Graves' disease, thyroid scintigraphy may be useful in selected cases of coexistence of Graves' disease and multinodular goiter, because it can help distinguish hypofunctioning from hyperfunctioning nodules.<sup>6</sup> In Graves' disease, more than 95% of nodules on thyroid scan are hypoactive, with a small percentage hyperactive nodules, and therefore patients with Marine-Lenhart syndrome can have hyperthyroidism due to both Graves disease and toxic nodular goiter.<sup>7</sup>

Although the few articles that address this syndrome perform mainly iodine scintigraphy for diagnosis, in our clinical case it was only performed scintigraphy with Tc-99m. In these situations nodules may be discordant, that is, hypoactive in Tc-99m scintigraphy but hyperactive in iodine, and this could be pointed as a limitation of our clinical case.

The diagnosis of Marine-Lenhart syndrome is very important because it changes the therapy approach. The therapeutic options include anti-thyroid drugs (ATD), radioactive iodine (RAI) or surgery. Therapeutic strategy should be individualized according to clinical characteristics, age and preference of the patient, attending the advantages and disadvantages of each type of treatment, as well as the experience of the medical team.<sup>3</sup> ATD, preferably methimazole, are the first-line therapeutic option for patients with hyperthyroidism. RAI treatment is often recommended for patients with side-effects to or recurrence after a course of ATD. RAI is not contraindicated in large goiters and can also be a good option in patients with compressive symptoms.<sup>8</sup> Lastly, surgery (preferably total thyroidectomy) is the procedure of choice in cases where malignancy is suspected, when there is moderate to severe ophthalmopathy, in large size or symptomatic compressing goiter, and according to patient preference.<sup>3</sup>

In our clinical case, the decision of maintaining long term low-dose ATD, to the detriment of RAI treatment and/or surgery, was based on patient preference, advanced age, low risk of malignant nodules and severe kyphoscoliosis that would make it very difficult to perform fine-needle aspiration and/or surgery. With this

approach, in the following evaluations, there was total normalization of free T4, free T3, and TSH values, and the patient was completely asymptomatic.

## Responsabilidades Éticas

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

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

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

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

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

## Ethical Disclosures

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

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

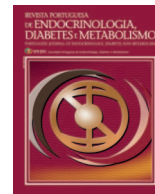
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

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

## References / Referências

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-65. doi:10.1056/NEJMra1510030.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
3. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Thyroid nodules: a guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2017;96:1-9. doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.002.
4. Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Case report Marine-Lenhart syndrome : case report, diagnosis and management. *Case Rep Endocrinol*. 2018;1-4. doi:10.1155/2018/3268010.
5. Joven MH, Anderson R. Marine-Lenhart syndrome. *Endocrine*. 2015;49:570-71. doi:10.1007/s12020-014-0412-x.
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-86. doi:10.1159/000490384.
7. Damle NA, Mishra R. Identifying Marine - Lenhart syndrome on a 99m Tc - pertechnetate thyroid scan. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:366. doi:10.4103/2230-8210.109698.
8. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol*. 2007;66:757-64. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02841.x.



## Instruções aos Autores

### Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

### Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

### Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

### Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

### Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

### Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

### Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

### Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

### Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

### Registo de Ensaio Clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

### Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

### Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

### Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

### Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: [jcosta@memoriavisual.pt](mailto:jcosta@memoriavisual.pt)

### Preparação do Manuscrito

#### Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

### Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Endocrinologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- Perspectivas

h) *Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

**I. Título**

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

**II. Autores e afiliações**

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

**III. Subsídio**

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

**IV. Autor Correspondente**

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

**V. Resumo e Keywords**

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

**VI. Resumo Estruturado**

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

**VII.** Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse**.

**Prémios e Apresentações prévias**

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

**Texto****Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

**Article structure****Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

**Material and methods**

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10



Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

### **Results**

Results should be clear and concise.

### **Discussion**

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

### **Conclusions**

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### **Artigos de Revisão**

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

### **Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

### **Caso Clínico**

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

### **Editoriais**

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20

referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

### **Cartas ao Editor**

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

### **Imagens em Endocrinologia**

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

### **Perspectiva**

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas atuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

### **Guidelines**

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

### **Referências**

#### **I. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

## II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. “Et al” deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

## III. Estilo de Referência

*Texto:* Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

*Lista:* Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

*Exemplos:*

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

## Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

## Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

## Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

## Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

## Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

## Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

**Permissão para Publicação:** No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

### Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

### Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

### Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Maio 2017**





