



Endocrinologia e Imunologia

O caminho para compreender as doenças
metabólicas, hormonais e autoimunes

Edição 4

ORGANIZADORES:

Guilherme Barroso L. De Freitas

Ariadine Reder Custodio de Souza

Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Etelma Vascão

EP
EDITORA
PASTEUR

Endocrinologia e Imunologia

O caminho para compreender as doenças
metabólicas, hormonais e autoimunes

Edição IV

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariadine Reder Custodio de Souza
Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Etelma Vascão



2023 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea
(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado (Universidade
Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) **(Editora Pasteur, PR, Brasil)**

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia/ Guilherme Barroso Langoni
de Freitas- Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 80 p.; ed. IV; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN ISBN 978-65-6029-025-9

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-025-9>

1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia

I. Título.

CDD 610

CDU 601/618

PREFÁCIO

Quem disse que Imunologia e Endocrinologia não são ciências afins e integradas? Cada vez mais as pesquisas demonstram que diversas doenças hormonais e metabólicas são frutos de processos autoimunes (ex: diabetes tipo 1, síndrome de Hashimoto, doença de Graves) e viceversa, o que fica claro se observamos as alterações ocasionadas pela obesidade, menopausa e síndrome de Cushing, por exemplo. Estudar e viajar por esses campos torna o profissional mais completo, com raciocínio integrado, mais resolutivo e assertivo. Esse livro apresenta um panorama das doenças, tratamentos, cuidados com os pacientes, estratégias de saúde para que o leitor tenha uma leitura agradável, de qualidade e possa se apaixonar ainda mais por esses campos.

Guilherme Barroso L de Freitas
Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

SUMÁRIO

Capítulo 1	
Uso de Esteroides Anabolizantes Androgênicos: Riscos e Consequências para a Saúde	1
Capítulo 2	
Cetoacidose Diabética: do Diagnóstico ao Tratamento	18
Capítulo 3	
Doença de Hashimoto - O que há de Novo?	24
Capítulo 4	
Uso de Hormônios Esteroides e seus Efeitos no Organismo	30
Capítulo 5	
Carcinoma Papilífero: Carcinogênese, Aspectos Biomoleculares e Histopatológico	37
Capítulo 6	
Tireoidite de Hashimoto	50
Capítulo 7	
Doença de Graves: Uma Revisão Integrativa da Literatura	58
Capítulo 8	
Hipotireoidismo: Uma Revisão da Literatura	69

Capítulo 1

Uso de Esteroides Anabolizantes Androgênicos: Riscos e Consequências para a Saúde

GABRIEL FIALHO MAZZARO¹
GIOVANNA APARECIDA BALARINI LIMA²
JOSÉ CARLOS CARRARO EDUARDO³

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
2. Docente – Endocrinologia/ Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
3. Docente – Nefrologia/ Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Palavras Chave Esteroides Anabolizantes Androgênicos; Testosterona; Efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tireoidite linfocítica crônica ou doença de Hashimoto, foi descrita pela primeira vez pelo médico japonês Hakaru Hashimoto em 1912 como uma tireoide aumentada com infiltração linfocítica crônica. Esta forma de TH também é frequentemente referida como a forma hipertrófica ou bócio de TH. Depois de muitos anos, a tireoide geralmente diminui de tamanho, levando a uma forma atrófica secundária de TH (MIKOSCH, P. *et al.*, 2023).

Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico de TH é baseado nas características, incluindo positividade para anticorpos séricos contra antígenos tireoidianos (tireoide peroxidase e tireoglobulina). O tratamento convencional é focado no manejo do hipotireoidismo com terapia de reposição de tiroxina (YUAN, J. *et al.*, 2022).

Como sabe-se, a prevalência de TH varia significativamente dependendo da localização geográfica. Embora vários estudos anteriores tenham descrito sistematicamente a prevalência de TH, nenhum deles revisou a prevalência e tendências globais de TH. Pesquisas atuais mostraram que a prevalência global de várias doenças autoimunes estava aumentando (HU, X. *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura que pudesse reunir o que há de mais recente e relevante sobre prevenção, identificação, diagnóstico e manejo clínico do paciente que apresenta TH.

MÉTODO

Para a realização desse trabalho foi feito um levantamento bibliográfico na literatura entre setembro de 2022 a maio de 2023 nos principais sites de pesquisa científica atuais em português,

inglês e espanhol: PUBMED e SCIELO. O período de busca foi entre 1937 e 2023, porém houve um maior foco em artigos dos últimos anos. Além disso, foram também consultadas portarias, legislações, regulamentações sanitárias, cartilhas e jornais científicos.

No total, esse trabalho contém 73 referências bibliográficas e nas buscas foram usadas principalmente os seguintes termos em três línguas:

Português: efeitos anabolizantes, efeitos renais, efeitos endocrinológicos, efeitos cardiovasculares, efeitos hepáticos, testosterona, efeitos deletérios da testosterona, hipogonadismo, Uso irregular de testosterona, uso regular da testosterona, homem transsexual, consequências do mau uso de hormônios e abuso de andrógenos.

Inglês: *anabolic effects, renal effects, endocrinological effects, cardiovascular effects, hepatic effects, testosterone, deleterious effects of testosterone, hypogonadism, irregular use of testosterone, regular use of testosterone, transsexual men, consequences of the misuse of hormones and abuse of androgens.*

Espanhol: *efectos anabólicos, efectos renales, efectos endocrinológicos, efectos cardiovasculares, efectos hepáticos, testosterona, efectos nocivos de la testosterona, hipogonadismo, uso irregular de testosterona, uso regular de testosterona, hombre transsexual, consecuencias del mal uso de hormonas y abuso de andrógenos.*

Por fim, durante a busca, foram imediatamente excluídos todos os artigos em que o estudo ocorresse em animais, visto que nosso foco é demonstrar apenas os efeitos sobre o corpo humano.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Em 2014 foi publicada a primeira metanálise demonstrando a prevalência do uso de EAA ao longo da vida. A prevalência global ao longo da vida, considerando os 187 estudos analisados, foi de 3,3%. A prevalência entre os homens foi de 6,4%, significativamente maior do que a prevalência global ao longo da vida para mulheres, que foi de 1,6% (SAGOE *et al.*, 2014).

Uma meta-análise de 271 artigos, que reuniu aproximadamente 2,8 milhões de participantes, demonstrou que o uso de EAA é maior na população masculina e com a prevalência maior entre os praticantes de esportes não elitistas (18,4%), atletas (13,4%), presidiários (12,4%), usuários de drogas (8,0%), estudantes do ensino médio (2,3%) em comparação com os não atletas (1,0%) [RASMUSSEN *et al.*, 2016].

Estes dados demonstram que o uso não médico dos EAA é um problema de saúde pública (HORWITZ *et al.*, 2019).

Fisiologia da Testosterona

A testosterona é um hormônio produzido pelos testículos por ação do hormônio luteinizante (LH) sobre células de Leydig e é produzida a partir da sétima semana de vida embrionária, ao longo de toda a vida, reduzindo apenas a sua concentração com o avanço da idade (POWERS & HOWLEY, 2000; TORTORA, 2000).

Mecanismo de Ação

O Hipotálamo é uma região do encéfalo localizada logo abaixo do tálamo e possui ação diretamente sobre a liberação hormonal do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, do inglês *gonadotropin-releasing hormone*) [RANG *et al.*, 2007]. Já hipófise, está localizada na base do cérebro e recebe o estímulo do

GnRH liberado pelos neurônios hipotalâmicos, para haver a secreção das gonadotrofinas: o hormônio folículo estimulante (FSH, do inglês *follicle-stimulating hormone*) e o hormônio luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*) [RANG *et al.*, 2007].

Sendo assim, o FSH estimula diretamente as células de Sertoli no processo da espermatogênese e o LH estimula as células de Leydig na secreção da testosterona (RANG *et al.*, 2007).

Os testículos são controlados por um mecanismo de retroalimentação negativa. A testosterona e seu metabólito estrogênico, o estradiol, exercem retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a hipófise, o que resulta na supressão da secreção de GnRH e das gonadotrofinas hipofisárias. É importante ressaltar que a maior parte do efeito inibitório da testosterona sobre a liberação de LH é mediada pelo estradiol, um metabólito da aromatização da testosterona produzido localmente (MOLINA, 2021).

Além disso, as glândulas suprarrenais produzem deidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona, que são convertidas em testosterona nas células-alvo (SILVA RANG *et al.*, 2002; OGA *et al.*, 2008).

Nas células-alvo, a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona (DHT) pela 5-alfa redutase ou em 17-beta estradiol pela aromatase (MOLINA, 2021).

A testosterona é responsável pela diferenciação embrionária da genitália interna e externa masculina, pelas características sexuais secundárias na puberdade, pelos efeitos anabólicos sobre o músculo e eritropoiese, assim como pela manutenção da libido e pela função erétil na vida adulta. Os efeitos da testosterona sobre crescimento da próstata, pele e folículos pilosos em áreas androgênio-sensíveis são mediados pela DHT. Já os efeitos sobre a inibição da reabsorção óssea e fechamento das epífises são mediados pelo estradiol (MOLINA, 2021)

Os efeitos anabólicos são aqueles almejados quando se fala do uso dos EAA para fins de aumento da massa e força muscular e estética corporal (MOLINA, 2021).

Farmacocinética da Testosterona

A testosterona é um hormônio que apresenta secreção pulsátil e suas concentrações são maiores no período da manhã e reduzem à noite, bem como esses níveis tendem a reduzir com o avanço da idade (SNYDER, 2017).

Grande parte da testosterona é convertida em DHT, que é a forma mais ativa da testosterona (LISE & BARROS, 1999).

Além disso, a testosterona tem sua maior parte convertida em metabólitos inativos e esses são excretados por via renal (GEBARA *et al.*, 2002). Já os que permanecem ativos (cerca de 1% a 2%) produzem os efeitos sobre a espermatogênese, masculinização, desenvolvimento

de massa muscular e outros (FERREIRA *et al.*, 2007).

Nessa linha, quando há a administração de testosterona exógena, apenas 10% dos seus metabólitos ficarão ativos, enquanto os outros 90% ficarão inativos e 94% desses serões secretados pela urina e 6% pelas fezes (MATHIAS, 2007). A testosterona pode ficar ativa no organismo por um período após o seu uso e inclusive ser detectada em exames (SOUZA, 2010).

Classificação de Uso, Mau Uso e Abuso de Andrógenos

Para entender sobre o abuso de andrógenos, é preciso entender que existem situações em que seu uso é terapêutico e que também existem situações em que se faz o mau uso ou abuso (**Quadro 1.1**).

Quadro 1.1 Classificação do uso terapêutico, mau uso e abuso dos andrógenos

Uso terapêutico dos andrógeno	Hipogonadismo patológico; Distúrbios orgânicos do sistema reprodutor masculino; Uso em homens transexuais com objetivo de masculinização.
Mau uso	Infertilidade masculina; Disfunção erétil de causa diferente de hipogonadismo; Depressão; Obesidade; Diabetes; Osteoporose; Aumento de massa magra sem indicação clínica e outros.
Abuso	Aumento do rendimento em atividades físicas (atletas) ou melhora da imagem e aparência da musculatura por razões cosméticas ou ocupacionais.

Adaptado de Handelsman, 2021

Uso Terapêutico dos Andrógenos

A testosterona possui indicação clínica de uso em pessoas que apresentam distúrbios relacionados com baixos níveis de testosterona, tais como hipogonadismo patológico (ou orgânico), distúrbios orgânicos do sistema reprodutor masculino, bem como mais recentemente para a transição hormonal em homens trans

(HANDELSMAN, 2016; HANDELSMAN, 2021).

Os pacientes com baixos níveis de testosterona podem apresentar o seguinte quadro clínico: fadiga, indisposição geral, irritabilidade, diminuição da energia física, diminuição de memória, diminuição da libido, disfunção eré-

til, diminuição de pelos corporais e barba, diminuição da massa muscular e óssea, alterações no sono, aumento da circunferência abdominal, diminuição geral da sensação de bem-estar (MOURA & VILAR, 2022).

No caso de indivíduos do sexo biológico feminino que desejam realizar a mudança de sexo para masculino e não há contraindicações ao seu uso, bem como estão aptas ao início do processo de transição de acordo com as etapas preconizadas, a testosterona terá o seu uso indicado desde o início do processo de transição sexual, ou seja, inicia-se anteriormente a cirurgia de acordo com as informações presentes na cartilha do homem trans de 2019 e após a transição cirúrgica, esse homem trans tem a indicação da continuidade do uso da testosterona para a manutenção do processo de masculinização (IRWIG, 2017; CARTILHA DO HOMEM TRANS, 2019).

Portanto, nos casos que realmente é necessário tal reposição, há disponíveis no mercado, de acordo com o site da ANVISA em outubro de 2022, os seguintes princípios ativos de testosterona exógena no Brasil: decanoato de testosterona, enantato de testosterona, estanazolol, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, metandionona, metiltestosterona, nandrolona, propionato de testosterona, oximetazona, testosterona. Sendo o seu uso considerável seguro quando é prescrita a dose recomendada e acompanhada pelo profissional médico (ANVISA, 2022).

Vale lembrar ainda que o mercado tem uma grande oferta de produtos sintéticos derivados da testosterona, o que difere entre os princípios

ativos disponíveis no mercado é sua concentração, meia-vida, via de administração e toxicidade (**Quadro 1.2**). Portanto, cabe ao profissional prescritor estar atento a dose recomendada, os riscos e o tempo de uso deles para cada paciente (ANVISA, 2022).

O Abuso dos Andrógenos

O uso de EAA de forma irregular e sem indicação clínica tornou-se um grande problema de saúde em alguns países, principalmente pela influência dos veículos de comunicação (MORAES *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2022). Isso porque uma das maiores influências na estética corporal é a imagem transmitida por atletas, blogueiros e influenciadores digitais em suas redes sociais demonstrando o padrão de corpo perfeito, sendo que muitos desses utilizam dessa tática devido a busca por patrocínio e por competições e com isso, muitos utilizam EAA com o objetivo de aceleração e intensificação dos resultados (LOSCHI & IDE, 2018; CISNEIROS *et al.*, 2022). Por fim, outro ponto perigoso nessa obtenção de hormônios sintéticos consiste na compra desses no mercado ilegal, pela internet, ou até mesmo em países que fazem fronteiras com o Brasil, onde em ambos é possível realizar a compra sem a necessidade de um receituário médico controlado (DARTORA *et al.*, 2014; BOTTINI *et al.*, 2022), já que no Brasil no ato da compra é necessário apresentar uma receita do tipo controlada com Nome, CPF, CID, CRM e posologia (MCEWAN, 2013).

Quadro 1.2 Meia vida dos principais princípios ativos da testosterona

Princípio ativo	Meia-vida
Decanoato de testosterona	6 a 7 dias
Enantato de testosterona	8 dias
Estanozolol	1 dia
Fenilpropionato de testosterona	3 dias
Isocaproato de testosterona	4 a 6 dias
Metandionona	3 a 5 horas
Metiltestosterona	6 a 8 horas
Nandrolona	5- 15 dias
Propionato de testosterona	1 a 3 dias
Oximetazona	8 a 9 horas
Testosterona	24 a 48 horas
Undecilenato de testosterona	53 dias

Adaptado de ANVISA, 2022

Em 1996, um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por Bhasin *et al.* Demonstrou que doses suprafisiológicas de testosterona (até 600 mg de enantato de testosterona semanalmente) foram eficazes em aumentar o tamanho e a força muscular em homens saudáveis de forma dependente da dose, especialmente quando combinados com treinamento de força (BHASIN, 1996). Desta forma, um dos principais efeitos desejados pelos usuários de EAA é aumentar o desempenho físico e a estética corporal, que são visíveis (MORAES *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2022).

Atualmente, há diversas fórmulas usadas como EAA, mas as principais são: estanozolol (Winstrol®), nandrolona (Deca Durabolin®), metandionona (Dianabol®), metanolona (Primobolan®), ciprionato de testosterona (Depos-teron®), decanoato (Deca-Durabolin®), oximetazona (Hemogenin®) e a própria testosterona (FERREIRA *et al.*, 2014). Além disso, há relatos na literatura de três formas para o uso desses EAA: 1- Pirâmides - início com doses baixas e incrementos gradativos até atingir um pico e depois redução da dose, 2- Ciclos - consiste num período de uso de aproximadamente entre 4-18 semanas de uso e 3 - Stacking - con-

siste no uso alternado com toxicidade do produto usado e mesclando vários esteroides simultaneamente (MEIRELLES, *et al.*, 2011).

Principais Riscos e Consequências para a Saúde do Abuso dos Esteroides Anabolizantes

Dentre os principais efeitos deletérios encontrados na literatura quanto ao abuso dos EAA, podemos citar: supressão da função reprodutiva e do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, dependência do uso, distúrbios neuropsiquiátricos e psicológicos, complicações cardiovasculares, renais, hepáticas, hematológicas, na pele e, em alguns casos, até mesmo resultando na morte (HANDELSMAN, 2016; HANDELSMAN, 2021). O **Quadro 1.3** destaca os principais efeitos deletérios do abuso de EAA.

Além disso, o uso de EAA está associado a um risco aumentado de câncer, sobretudo de fígado, testículo, próstata e leucemia (ROBINSON, 2015).

Os efeitos deletérios podem ser temporários ou permanentes, não existindo uma regra para quantidade usada com o aparecimento desses efeitos na população. No entanto, é observado que o efeito tende a ser maior na população que

tem usado tais hormônios ou está sem nenhum aconselhamento médico correto, visto que acabam manipulando doses muito maiores que a necessária e a medicação nem sempre tem uma

procedência conhecida e certificada pela entidade sanitária brasileira (AVELLA & MEDELLIN, 2012; CHRISTOU *et al.*, 2017; ALIBEGOVIC, 2018; BOTTINI, *et al.*, 2022).

Quadro 1.3 Efeitos deletérios do abuso de Esteroides Anabolizantes Androgênicos descritos neste periódico

Sistema/órgão	Efeitos deletérios
Reprodutor	• Infertilidade
Endócrino	• Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; • Ginecomastia.
Mental, psicológico e neuropsiquiátrico	• Dependência psicológica; • Mudanças de humor e comportamento, (agressividade, depressão, distúrbios do sono e hipomania); • Dismorfia.
Hepático	• Esteatohepatite não alcoólica; • Icterícia colestática; • Desenvolvimento de tumores (adenoma, carcinoma, colangiosarcoma, angiossarcoma); • Peliose hepática.
Cardiovascular	• Hipertensão arterial sistêmica (HAS); • Infarto agudo do miocárdio (IAM); • Hipertrofia ventricular esquerda; • Alteração de coagulação; • Acidente vascular cerebral; • Trombose venosa e arterial; • Arritmias; • Morte súbita.
Dermatológico	• Acne; • Alopecia androgenética.
Hematológico	• Policitemia; • Aumento da viscosidade sanguínea.
Renais	• Albuminúria; • Esclerose; glomerular • Injúria renal aguda; • Glomeruloesclerose segmentar focal (GESF).
Mulheres	• Prejuízo da fertilidade; • Alterações no ciclo menstrual; • Virilização (Disfonia ou engrossamento da voz, hirsutismo e clitoromegalia).

Supressão da Função Reprodutora e Efeitos sobre o Eixo Hipotálamo-hipófise-gonadal

A testosterona é produzida no testículo pelas células de Leydig e tem sua produção controlada por mecanismos de estimulação positiva e retroalimentação negativa. O LH, cuja secreção pela hipófise anterior é estimulada pelo GnRH hipotalâmico, estimula a produção testicular de testosterona. Já o FSH atua nos túbulos seminíferos (células de Sertoli) para iniciar e

manter a espermatogênese. A testosterona, direta ou indiretamente (via conversão a estradiol), promove a retroalimentação negativa sobre a secreção de LH, FSH e GnRH (MOURA & VILAR, 2022).

Dessa forma, quando há a administração de EAA, ocorre inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, de forma temporária ou irreversível, com consequente supressão da produção testicular de testosterona e espermatogênese. Esta supressão persiste por algum tempo após

cessação de uso. O tempo e os fatores que afetam a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal após a cessação do uso são mal caracterizados. A persistência de baixos níveis de testosterona pode ser explicada pela liberação prolongada de EAA esterificado ou seus metabólitos ou falha transitória do hipotálamo ou hipófise para retomar adequadamente a produção hormonal (TATA, 2005; HOFFMAN *et al.*, 2009; LOSCHI & IDE, 2018; CISNEIROS *et al.*, 2022).

Assim como a produção testicular de testosterona, a espermatogênese é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A ação combinada de LH e FSH nos testículos estimula a espermatogênese e a supressão desses hormônios a inibem. Consequentemente, o uso de EAA pode levar à infertilidade. O tempo necessário para recuperação completa da espermatogênese é variado, podendo levar 14 meses e até mesmo acontecer uma recuperação incompleta (BOND *et al.*, 2022).

Efeitos Mentais, Psicológicos e Neuropsiquiátricos

Um grande perigo do abuso dos EAA com o objetivo de alta performance ou para mudança na estética corporal consiste principalmente no grau de dependência psicológica que ela pode causar no usuário, uma vez que muitos deles possuem uma imagem distorcida de sua estética corporal (dismorfia corporal) e isso pode resultar no uso constante ou intermitente de altas doses, uma vez que a insatisfação corporal continuará. Até 30% dos usuários de EAA podem desenvolver dependência de EAA, muitas vezes combinada com dependências de álcool e outras drogas (BASARIA, 2010).

O uso de EAA está associado a mudanças de humor e comportamento, com destaque para a agressividade, depressão, distúrbios do sono e hipomania (KASHKIN & KLEBER, 1989;

POPE *et al.*, 2000; KLOTZ, 2007; PIACENTINO, 2015; HAUGER *et al.*, 2019; NIESCHLAG & VORONA, 2015; BOTTINI *et al.*, 2022).

Por fim, a retirada de EAA também pode ser acompanhada por depressão ou sintomas depressivos, como humor deprimido, perda de interesse, perda de libido, distúrbios do sono e intenções suicidas (BÖRJESSOM *et al.*, 2020).

Efeitos Hepáticos

Os EAA são derivados sintéticos da testosterona. No entanto, uma vez que os EAA são rapidamente metabolizados pelo fígado, não exercem efeito farmacológico quando administrados por via oral. Para aumentar a biodisponibilidade oral dos EAA, foram desenvolvidos derivados 17 alfa alquilados, que são biodisponíveis por via oral. O problema é que esta modificação estrutural está associada à hepatotoxicidade. Como resultado, a administração oral de EAA 17 alfa alquilados não é mais utilizada na prática clínica, sendo substituídos pela administração intramuscular ou aplicação dérmica de formulações de gel. Porém, ao contrário da baixa frequência de uso na prática clínica, os EAA 17 alfa alquilados são comumente usados ilegalmente para aumentar o desempenho físico, aumentar a massa muscular ou mesmo para fins estéticos.

Os usuários de EAA podem apresentar elevações nos níveis de enzimas hepáticas (aspartato amino transferase - AST, alanina amino transferase- ALT e lactato desidrogenase - LDH) [ROCHA *et al.*, 2014; BOTTINI *et al.*, 2022].

Além disso, os principais efeitos relatados na literatura pelo abuso de EAA são: esteatohepatite não alcoólica, icterícia colestática, além do desenvolvimento de alguns tumores (adenoma, carcinoma, colangiosarcoma, angiossarcoma) e peliose hepática (ISHAK &

ZIMMERMAN, 1987; SOE *et al.*, 1992; VELAZQUEZ & ALTER, 2004; MARAVELIAS *et al.*, 2005; SOCAS *et al.*, 2005; ROBLES-DIAZ *et al.*, 2014; FRATI *et al.*, 2015; BOTTINI *et al.*, 2022; PETROVIC *et al.*, 2022).

Por fim, a maioria dos efeitos deletérios hepáticos encontrados na literatura são decorrentes do uso de EAA orais ou pelo uso combinado da testosterona com outras substâncias (ISHAK & ZIMMERMAN, 1987; SOE *et al.*, 1992; VELAZQUEZ & ALTER, 2004; MARAVELIAS *et al.*, 2005; SOCAS *et al.*, 2005; ROBLES-DIAZ *et al.*, 2014; FRATI *et al.*, 2015; BOTTINI *et al.*, 2022; PETROVIC *et al.*, 2022).

Efeitos Cardiovasculares

De acordo com Patanè *et al.*, 2020, as consequências negativas sobre o sistema cardiovascular ocorrem em 19% dos usuários, podendo ocorrer tal dano indireta ou diretamente sobre o miocárdio e/ou ocorrer no processo de vascularização. Dentre os principais danos permanentes ou temporários podemos citar a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como hipertrofia ventricular esquerda. Além disso, alguns estudos mostraram que é possível também ocorrer alteração de coagulação, acidente vascular cerebral, trombose venosa e arterial, além de arritmias e morte súbita nesses usuários (NIESCHLAG & Vorona, 2015; PATANÈ *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; ZULUAGA-GOMEZ *et al.*, 2020; BOTTINI *et al.*, 2022; CARVALHO *et al.*, 2022).

Dessa forma, dentre os efeitos deletérios diretos podendo citar o dano direto ao miocárdio e na vascularização e como indiretos podemos citar a alteração no perfil lipídico (Aumento do colesterol de baixa densidade [LDL, do inglês

Low-density lipoprotein] e diminuição do colesterol de alta densidade [HDL, do inglês *High Density Lipoprotein*]) e as alterações no processo de coagulação sanguínea (ROCHA *et al.*, 2014; NIESCHLAG & Vorona, 2015; PATANÈ *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; ZULUAGA-GOMEZ *et al.*, 2020; BOTTINI *et al.*, 2022; CARVALHO *et al.*, 2022).

Efeitos Dermatológicos

Em ambos os sexos é possível encontramos alterações provenientes do abuso EAA, sendo que os mais comumente encontrados são: acne e alopecia androgênica.

Há relatos na literatura do surgimento de acne distribuída sobretudo nos ombros, tronco, dorso e face, sendo mais predominante na população masculina e costuma ter uma ligação direta a dosagem ou tempo de uso do hormônio (MARAVELIAS *et al.*, 2005; BOTTINI *et al.*, 2022).

Ginecomastia

A ginecomastia é o aumento benigno das glândulas mamárias e resulta de uma deficiência absoluta ou relativa de androgênicos, ou absoluta ou excesso relativo de ação estrogênica no tecido mamário. Sendo assim, a ginecomastia é um efeito colateral que pode ocorrer como resultado do uso de EAA.

Como grandes doses de EAA são administradas, é evidente que a ginecomastia que se desenvolve nos usuários de EAA não é resultante de deficiência androgênica. Os níveis de estradiol aumentam de forma dose-dependente com a administração dos EAA, o que torna o excesso absoluto de ação estrogênica a causa do desenvolvimento de ginecomastia durante o uso de AAS, independentemente de sua ação relativa comparada com os andrógenos.

Efeitos Hematológicos

Há relatos de alterações na eritropoiese e aumento da disponibilidade do ferro, o que tende a aumentar a quantidade de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina (REYES, 2020; BOTTINI *et al.*, 2022).

A policitemia, também conhecida como eritrocitose, é caracterizada por aumento da massa eritrocitária e é um efeito colateral comum do uso de andrógenos, mesmo em dosagens de reposição.

Acredita-se que ocorre um estímulo à produção de eritropoetina associado a uma supressão da hepcidina (um inibidor da absorção de ferro) em resposta à administração dos EAA (BARCHMAN *et al.*, 2014).

A principal preocupação é com o aumento da viscosidade do sangue, que está relacionado à trombose, e o hematócrito é um determinante da viscosidade do sangue (BOND *et al.*, 2022).

Efeitos Renais

O uso de EAA pode ter um efeito deletério sobre o sistema renal, o que costuma ser agravado pelo uso de dietas hiperproteicas. No primeiro momento pode ocorrer hiperfiltração glomerular, que pode levar ao aparecimento de albuminúria e, mais tardiamente, à esclerose glomerular. Alguns estudos mostram que o uso dos EAA possui um efeito também diretamente tóxico aos glomérulos (GARCIA, 2011; BOTTINI *et al.*, 2022).

A lesão renal aguda pode ser decorrente de anormalidades renais que tendem a reduzir o débito urinário e então classifica-se como injúria renal aguda. Sendo que tal injúria pode ocorrer por lesão nos capilares glomerulares ou outros vasos menores, por lesão no epitélio tubular renal e por lesão no interstício renal. Tal classificação se dá pelo local de acometimento inicial, mas como o sistema renal é interligado, não impede que uma lesão em um local possa

trazer como consequência de uma outra lesão (HALL, 2017).

Distúrbios renais variam de um leve aumento da creatinina sérica a insuficiência renal aguda como complicação de rabdomiólise ou insuficiência hepática. Há evidências do desenvolvimento de insuficiência renal aguda em usuários de EAA que já eram acometidos por doenças hepáticas. Tal fato ocorre porque há a redução da perfusão renal por depleção intravascular, necrose, injúria tubular e síndrome hepatorenal (RANDY *et al.*, 2014; PARENTE *et al.*, 2020).

Há também a descrição da testosterona como indutora da produção de espécies reativas de oxigênio, de apoptose e da produção de citocinas inflamatórias e essas, então, podem desencadear uma lesão renal (DAVANI-DAVARI *et al.*, 2019).

A glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) com atrofia e fibrose intersticial pode ser encontrada com o abuso de EAA. Tal lesão renal em usuários de EAA pode ser secundária a uma dieta hiperproteica, que pode aumentar o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG), bem como também pode ocorrer pela elevação da pressão arterial (via arteri- onefrosclerose hipertensiva). Sendo assim, a GESF pode advir por quatro vias diferentes e ocorrer devido aos efeitos tóxicos sobre os glomérulos: 1- aumento da composição de massa magra que aumentaria a TFG, 2- superexpressão do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-B1, do inglês *Transforming Growth Factor-β1*), 3- estresse oxidativo, 4- regulação positiva dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) [HERLITZ *et al.*, 2010]. Nessa linha, Harrington *et al.*, 2011, publicaram posteriormente também um caso de GESF secundária causada por abuso de EAA, reforçando ainda mais os dados encontrados na

literatura e demonstrando uma relação direta entre os efeitos deletérios renal com o uso de EAA (HARRINGTON *et al.*, 2011).

Os níveis séricos de creatinina são utilizados rotineiramente para estimar a TFG através de equações como a CKD-Epi (KDOQI, 2021). A dosagem da cistatina C é mais confiável para avaliar a função renal em indivíduos com maior massa muscular porque não sofrerá influência da composição da massa muscular (HALL, 2017; BOND *et al.*, 2022).

Efeitos Deletérios nas Mulheres

O número de mulheres usuárias de EAA é consideravelmente menor do que o de homens e há menos informação a respeito dos efeitos do uso de EAA em mulheres. Podemos considerar que os efeitos dos níveis suprafisiológicos de andrógenos em homens também aconteçam nas mulheres com relação a efeitos sobre a pele e complicações hematológicas, renais, cardíacas e hepáticas. Além disso, pode haver prejuízo da fertilidade e alterações do ciclo menstrual como resultado dos efeitos supressores dos EAA sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Além disso, os EAA têm efeitos virilizantes, que incluem disфонia ou engrossamento da voz, hirsutismo e clitoromegalia (BOND *et al.*, 2022).

Legislação

Atualmente, há ainda poucas leis que tratam sobre o uso dos esteroides anabolizantes. Uma das principais é a lei nº 9965 de 27 de abril de 2000, que restringe a venda de esteroides anabolizantes ou peptídeos hormonais nos seus 4 artigos, salientando as regras para a emissão do receituário válido.

Além disso há também a portaria nº 344 de 1998 do Ministério da Saúde junto à Secretaria de Vigilância de Saúde que estabelecem um regulamento técnico sobre o controle especial na hora venda dos esteroides anabolizantes. Bem

como, os artigos 87 e 88 garantem a fiscalização e o controle por parte da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

O Conselho Federal de Medicina (CFM), na Resolução nº 2217/2018, garante a fiscalização por parte do emissor quanto a prescrição inadequada, salientando no art. 14 que é expressamente proibido ao profissional médico a prescrição de esteroides anabolizantes em paciente que apenas desejam aumentar o desempenho em treinos e obter resultados estéticos.

Em 2023, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) divulgaram uma carta conjunta pedindo para que o CFM votasse uma regulamentação sobre o uso de EAA para fins estéticos e de performance. Depois de muito debate, o CFM aprovou a decisão em que fica vedada a “prescrição médica de terapias hormonais com esteroides androgênicos e anabolizantes (EAA), com finalidade estética, para ganho de massa muscular e/ou melhora do desempenho esportivo, seja para atletas amadores ou profissionais, por inexistência de comprovação científica suficiente que sustente seu benefício e a segurança do paciente” (Resolução nº 2.333/2023).

Por fim, em 2018, no Rio de Janeiro, foi sancionada a lei nº 7.931/18 que garante a obrigatoriedade em todos os locais de prática de atividade física possuírem um texto informativo sobre a proibição do uso e alertando quanto aos efeitos adversos do uso irregular de esteroides anabolizantes. Além disso, vale lembrar que tal lei existe também em outras cidades brasileiras.

CONCLUSÃO

Como relatado na literatura, o uso da testosterona tornou-se um grande problema vivenciado no sistema de saúde, não apenas no Brasil, mas mundial. Isso porque os efeitos deletérios do uso irregular dessa substância são numerosos e podem provocar danos irreversíveis, resultando em grandes gastos com tratamento e medicamentos.

Para minimizar esses gastos, governos criam mecanismos para desestimular o abuso de anabolizantes. Um exemplo é a lei carioca nº 7.931/18, que salienta a necessidade de todos os locais de prática de atividade física possuírem um texto informativo sobre a proibição do uso e alertando quanto aos efeitos adversos do uso irregular, a fim de conscientizar a população. Bem como, essa mesma lei prevê a necessidade de um receituário controlado para prescrição dos andrógenos, contendo todas as informações

necessárias, sendo que o prescritor que os receita de forma irregular está passível de sanções jurídicas.

Lembrando que existem três formas quanto ao uso da Testosterona, a primeira em que há indicações clínicas, a segunda, onde há o mau uso e a terceira que é quando é considerada abuso.

Os principais efeitos deletérios encontrados na literatura foram nos sistemas: endocrinológico, neuropsiquiátrico, hepático, cardiovascular, dermatológico e renal, que estão descritos no texto.

Por isso, mesmo nos pacientes que apresentam indicação de uso, faz-se necessária a realização de um monitoramento, pois embora haja indicação clínica, esses não estão isentos dos riscos do uso.

Sendo assim, cabe a nós profissionais de saúde realizarmos a prescrição correta do uso de andrógenos e orientar a todos os nossos pacientes sobre o perigo do uso sem o acompanhamento adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIBEGOVIĆ, A. Testicular morphology in hypogonadotropic hypogonadism after the abuse of anabolic steroids *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, v.14, n.4, p.564–567, 2018. doi:10.1007/s12024-018-0015-6.
- FERANDES, A. *et al.* “A doença androgênica do envelhecimento masculino: o diagnóstico e a terapia de reposição da testosterona”, vol.7, n.1, 2022. doi: <https://doi.org/10.51721/2526-4036/v7n1a12>.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>> Acesso em: 24 dez. 2022.
- AVELLA, R. E. & MEDELLÍN, J. P. Los esteroides anabolizantes androgénicos, riesgos y consecuencias. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, v.15, p.47–55, 2012. doi: <https://doi.org/10.31910/rudca.v15.nsup.2012.892>.
- BACHMAN, E. *et al.* Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *Journals*, 2014. doi: 10.1093/gerona/glt154.
- BASARIA S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J. Clin Endocrinol Metab.*, 2010. doi: 10.1210/jc.2009-1579.
- BACHMAN, E. *et al.* Testosterone Induces Erythrocytosis via Increased Erythropoietin and Suppressed Hepcidin: Evidence for a New Erythropoietin/Hemoglobin Set Point. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v.69, n.6, p.725–735, 2014. doi: 10.1093/gerona/glt154.
- BHASIN, S. *et al.* The Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. *The New England journal of medicine*, 1996. doi: 10.1056/NEJM199607043350101.
- BOND, P. *et al.* Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Frontiers in Endocrinology*, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.
- BÖRJESSON, A. *et al.* Male Anabolic Androgenic Steroid Users with Personality Disorders Report More Aggressive Feelings, Suicidal Thoughts, and Criminality, 2020. doi: 10.3390/medicina56060265.
- CARVALHO, A. C. F. *et al.* “Principais Biomarcadores de Lesão Renal Em Usuários de Anabolizantes: Uma Revisão Integrativa de Literatura.” *Research, Society and Development*, vol. 11, no.9, 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i9.32108>.
- CHRISTOU, M. A. *et al.* Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, v.47, n.9, p.1869–1883, 2017. doi:10.1007/s40279-017-0709-z.
- CISNEIROS, M. G. R. *et al.* “Anabolic Steroids Use and Consequences: Literature Review.” *Brazilian Journal of Health Review*, vol.5, n.1, p.2372–2385, 2022. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-212>.
- DARTORA, W. J *et al.* O Uso abusivo de esteroides anabolizantes como um problema de saúde pública. *Revista Cuidarte, Porto Alegre*, v.5, n.1, p.689-93, 2014. doi: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v5i1.107>.
- DAVANI-DAVARI, D. *et al.* The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrology*, v.20, n.1, 2019. doi:10.1186/s12882-019-1384-0.
- FERREIRA, G. *et al.* Esteróides Anabólicos Androgênicos. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde, Fortaleza*, v.4, 2007. doi: <https://doi.org/10.5020/1037>.
- FERREIRA, N. A. F. *et al.* Estudos dos efeitos provocados pelo uso do anabolizante Estanozolol. *Brazilian of Journal of Surgery and Clinical Research, Belo Horizonte*, v.7, n.3, p.17-23, 2014.
- FRATI, P. *et al.* Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. *Current Neuropharmacology*, v.13, n.1, p.146–159, 2015. doi: 10.2174/1570159X13666141210225414.

GARCIA, F. Implicaciones andrológicas del abuso de esteroides androgénicos anabolizantes. *Revista Internacional de Andrología*, v.9, n.4, p.160–169, 2011. doi: [https://doi.org/10.1016/S1698-031X\(11\)70034-6](https://doi.org/10.1016/S1698-031X(11)70034-6).

GEBARA, O. *et al.* Efeitos Cardiovasculares da Testosterona. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. n.6, v.79, 2002.
HALL, J. E. & GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiología Médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p 258-259, 2017. doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2002001500013>.

HALL, J. E. & GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiología Médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p 258-259.

HAMILTON, J. B. Treatment of sexual underdevelopment with synthetic male hormone substance. *Endocrinology*, v.21, n.5, p.649–654, 1937. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-21-5-649>.

HANDELSMAN, D. J. Androgen Misuse and Abuse. *Endocrine Reviews*, 2021. doi: 10.1210/endrev/bnab001.

HANDELSMAN, D. J. Androgen Physiology, Pharmacology, and Abuse *Endocrinology: Adult and Pediatric*, p.2368-2393, v.16, 2016.

HARRINGTON, P. *et al.* The development of focal segmental glomerulosclerosis secondary to anabolic steroid abuse. *Case Reports*, v.1, 2011. doi: 10.1136/bcr.07.2011.4531.

HAUGER, L. E. *et al.* Anabolic androgenic steroid dependence is associated with impaired emotion recognition. *Psychopharmacology*, v.236, n.9, p.2667–2676, 2019. doi: 10.1007/s00213-019-05239-7.

HERLITZ, L. C. *et al.* Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v.21, n.1, p.163–172, 2010. doi: 10.1681/ASN.2009040450.

HOFFMAN, J. R. *et al.* Position Stand on Androgen and Human Growth Hormone Use. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, v.23, n.5, p.1-59, 2009. doi: 10.1519/JSC.0b013e31819df2e6.

HORWITZ, H. *et al.* Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *J Intern Med.*, 2019. doi: 10.1111/joim.12850.

IRWIG, M. S. Testosterone therapy for transgender men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v.5, n.4, p.301–311, 2017. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00036-X.

ISHAK, K. & ZIMMERMAN, H. Hepatotoxic Effects of the Anabolic/Androgenic Steroids. *Seminars in Liver Disease*, v.7, n.3, p.230–236, 1987. doi: 10.1055/s-2008-1040579.

KASHKIN, K. B. & KLEBER, H. D. Hooked on hormones? An anabolic steroid addiction hypothesis. *JAMA*, v.262, n.22, p.3166–3170, 1989. doi: 10.1001/jama.262.22.3166.

KLÖTZ, F. *et al.* Violent crime and substance abuse: A medical-legal comparison between deceased users of anabolic androgenic steroids and abusers of illicit drugs. *Forensic Science International*, v.173, n.1, p.57–63, 2007. doi: 10.1016/j.forsciint.2007.01.026.

LISE; T. S. & M. F. BARROS. O Abuso de Esteroides Anabólicos-Androgênicos em atletismo. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v.45. n.4, 1999. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42301999000400014>.

LOSCHI, R. *et al.* Esteroides anabolizantes androgênicos: mecanismo de ação e possíveis efeitos colaterais. *Revista Brasileira nutrição funcional*, Brasil, v.41, n.76, p.1-8, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.32809/2176-4522.41.76.2>.

MARAVELIAS, C. *et al.* Adverse effects of anabolic steroids in athletes. *Toxicology Letters*, v.158, n.3, p.167–175, 2005. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.06.005.

MATIAS, I. Esteroides Anabolizantes. p.1- 26. *Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto*, 2007.

MCEWAN, I. J. From Adam and Eve to Mrs Robinson, was it testosterone that made them do it? *Lust*. *Biochemical Society*, London, v.35, n.6, p.10-14, 2013. doi: 10.1042/BIO03506010.

MEIRELLES, M. *et al.* O uso de agentes ergogênicos na adolescência. *Revista Médica de Minas Gerais*, Minas Gerais, v.21, n.3 Supl.1, p.121- 144, 2011.

MILLER, N. S. *The Pharmacology of Anabolic-Androgen Steroids*. In: *The Pharmacology of Alcohol and Drugs of Abuse and Addiction*. Springer, New York, NY, 1991.

MOLINA, PATRICIA E. *Fisiologia endócrina ed.* - Porto Alegre, AMGH, 2021.

MORAES, D. R. *et al.* da. “Não” para jovens bombados, “sim” para velhos empinados: o discurso sobre anabolizantes e saúde em artigo da era biomédica. *Cadernos de saúde pública*, Rio de Janeiro, v.31, n.6, p.1131-1140, 2015. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00068914>.

MOURA, F. & VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 7. ed. Editora Guanabara Koogan Ltda, p.525–526, 2022.

NIESCHLAG, E. & VORONA, E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Ver. Endocr. Metab. Disord.*, 2015. doi: 10.1007/s11154-015-9320-5.

OGA, S. *et al.* *Fundamentos de Toxicologia*. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, p.483-494, 2008.

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENT TO KDIGO 2021. Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. v.100, p.1-276, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.

PARENTE FILHO, S. L. A. *et al.* Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia*, v.40, n.1, p.26-31, 2020. doi: 10.1016/j.nefro.2019.06.003.

PATANÈ, F. G. *et al.* Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects. *Medicina*, v.56, n.11, 2020. doi: 10.3390/medicina56110606.

PEREIRA, E. *et al.* Anabolic steroids among resistance training practitioners, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0223384.

PETROVIC, A. *et al.* Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol*, 2022. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3071.

PIACENTINO, D. *et al.* Anabolic-androgenic Steroid use and Psychopathology in Athletes. A Systematic Review. *Current Neuropharmacology*, v.13, n.1, p.101–121, 2015. doi: 10.2174/1570159X13666141210222725.

POPE, H. G. *et al.* Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Mood and Aggression in Normal Men. *Archives of General Psychiatry*, v.57, n.2, p.133, 2000. doi: 10.1001/archpsyc.57.2.133.

Posicionamento da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia sobre o uso de esteroides anabolizantes e similares para fins estéticos ou para ganho de desempenho esportivo. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM, 28 set. 2022. Disponível em: <https://www.endocri-no.org.br/wpcontent/uploads/2022/09/Posicionamento-da-SBEM-Anabolizantes.docx.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022.

POWERS, S. K. & HOWLEY, E. T. *Fisiologia do Exercício*. 3 ed., Editora Manole Ltda, Bela Vista – São Paulo, 2000.

CARVALHO, M. R. Cartilha “Saúde do Homem Trans e Pessoas Trans Masculinas” que foi CENSURADA pelo Ministério da Saúde”, 2019. Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/Marcusrenato/cartilha-sade-do-homem-trans-e-pessoas-trans-masculinas-que-foi-censurada-pelo-ministrio-da-sade>>. Acesso em: 28 dez. 2022.

RANDY, L. *et al.* Nefropatias por ácidos biliares em um fisiculturista por abuso de esteroides anabolizantes androgênicos. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 64, n. 3, p. 473-476, 2014. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.05.010.

RANG, H. P. *et al.* *Rang & Dale Farmacologia* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RASMUSSEN, J. J. *et al.* Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation, v.11, n.8, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0161208.

REYES-VALLEJO, L. Uso y abuso de agentes anabolizantes en la actualidad. *Actas Urológicas Españolas*, v. 44, n. 5, p. 309–313, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.10.011>.

ROBINSON, T. R. Genética para leigos. 2. ed. Rio de Janeiro: Alta Books Editora, 2015.

ROBLES-DIAZ, M. *et al.* Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v.41, n.1, p.116–125, 2014. doi: 10.1111/apt.13023.

ROCHA, M. *et al.* O uso de esteroides androgenicos anabolizantes e outros ergogenicos - uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v.9, n.2, p.98-105, 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.09.002>.

RODRÍGUEZ ALFARO, J. M. *et al.* Esteroides anabólicos: repercusiones médicas del uso indiscriminado con fines en la mejora del rendimiento atlético. *Revista Medica Sinergia*, v.5, n.7, p.531, 2020. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i7.531>.

SAGOE, D. *et al.* The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis, 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannepidem.2014.01.009>.

SILVA, P. R. P. *et al.* Esteroides anabolizantes no esporte. *revista brasileira de medicina e esporte*. v.6, n.6, 2002. doi: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922002000600005>.

SNYDER, P. J. Androgênios. In: BRUNTON, L. L. *et al.* GOODMAN & GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica. 12ed. Rio de Janeiro McGraw Hill, 2017.

SOCAS, L. *et al.* Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *British Journal of Sports Medicine*, v. 39, n. 5, p. e27, 2005.

SOCAS, L. *et al.* Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *British Journal of Sports Medicine*, v. 39, n. 5, p. e27, 2005. doi: <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.013599>.

SOE, K. L. *et al.* Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver*, v. 12, n. 2, p. 73–79, 1992. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1992.tb00560.x>.

SOUZA, P. M.; Perigo uma Bomba Chamadas Anabolizante. *Revista de Farmácia Brasileira*, 2010.

TATA, J. R. One hundred years of hormones. *European Molecular Biology Organization Reports*, v. 6, n. 6, p. 490-496, 2005.

TORTORA, G. J. *Corpo Humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 4o ed., Artmed Editora, Porto Alegre, p. 287 – 308, 2000.

VELAZQUEZ, I. & ALTER, B. P. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *American Journal of Hematology*, v. 77, n. 3, p. 257–267, 2004. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.20183>.

WILDBERGER, M. A. A. *et al.* “Efeitos adversos do uso de esteroides anabolizantes em atletas profissionais: revisão bibliográfica, *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*.” v. 8, n. 6, 2022. doi: <https://doi.org/10.51891/rease.v8i6.5977>.

ZULUAGA-GÓMEZ, M. *et al.* Asociación de anabólicos como suplemento deportivo e infarto agudo del miocardio: reporte de caso. *Rev. toxicol*, p. 80–83, 2020.

BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre: Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília DF., maio, 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em 16 de jun. de 2023.

BRASIL. Lei nº 9965, de 27 de abril de 2000. Dispõe sobre: Restringe a venda de esteroides ou peptídeos anabolizantes e dá outras providências. Brasília DF., abril, 2000. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19965.htm#:~:text=LEI%20No%209.965%2C%20DE,Art. Acesso em 16 de jun. de 2023.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília DF., out., 2003. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.741.htm. Acesso em: 25 out. 2019.

BRASIL. Lei nº 7931, de 02 de abril de 2018. Dispõe sobre: Altera a lei nº 4734, de 29 de março de 2006, para incluir a obrigatoriedade de realização de palestras mensais, alertando sobre o uso de esteroides anabolizantes por academias de ginástica, sport center, fitness, clubes esportivos e similares. Rio de Janeiro RJ., abril, 2018. Disponível em: http://www3.alerj.rj.gov.br/lotus_notes/default.asp?id=53&url=L2NvbnRsZWkubnNmL2M4YWwOTAw-MDI1ZmVlZjYwMzI1NjRlYzAwNjBkZ-mZmL2JhNTc4ZTQxYWQ5ZTZhZTc4MzI1ODI2NDAwNjMzNWMzP09wZW5Eb2N1bWVudA==. Acesso em 16 de jun. de 2023.

BRASIL. Resolução nº 2217, de 1 de novembro de 2018. Dispõe sobre: Aprova o Código de Ética Médica. Brasília DF., Nov., 2018. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf>. Acesso em 16 de jun. de 2023.

BRASIL. Resolução nº 2333, de 11 de abril de 2023. Dispõe sobre: Adota as normas éticas para a prescrição de terapias hormonais com esteroides androgênicos e anabolizantes de acordo com as evidências científicas disponíveis sobre os riscos e malefícios à saúde, contraindicando o uso com a finalidade estética, ganho de massa muscular e melhora do desempenho esportivo. Brasília DF., Abril, 2023. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2023/2333>. Acesso em 16 de jun. de 2023.

Capítulo 2

Cetoacidose Diabética: do Diagnóstico ao Tratamento

DANIEL OLIVEIRA SANTOS¹
TÚLIO BARROS FERRAZ¹
EDENIA SOARES DE FIGUEIREDOMACÁRIO¹
ANA ELIZABETH OLIVEIRA DOS SANTOS¹
MARIA MARTA PRADO LIMA¹
MARIA EDUARDA RIBEIRO DE OLIVEIRA¹
BÁRBARA MARIA PASSOS FERREIRA¹
BIANCA SANTOS MELO¹
KAREN LUISE SANTANA¹
BEATRIZ BITTENCOURT OLIVEIRA NASCIMENTO¹
GABRIELA TOJAL GUIMARÃES¹
MARIA CLARA MENDONÇA BARRETO¹
VANESSA FONSECA CARVALHO SILVEIRA¹
VICTORIA BEZERRA DE LIMA¹
KAIQUE CANDIL MARIM TOLEDO²

1. Discente - Medicina na Universidade Tiradentes.
2. Médico formado pela Universidade Tiradentes.

Palavras Chave Endocrinologia; Diabetes Mellitus; Cetoacidose Diabética.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é subdividida em Tipo 1 (DM1) e Tipo 2 (DM2), caracterizadas por serem uma doença autoimune e a outra com etiologia ambiental e genética, respectivamente. Caracterizada pela deficiência de insulina ou resistência a mesma, ela pode apresentar complicações, entre elas a emergência hiperglicêmica: a cetoacidose diabética (CAD).

Segundo dados epidemiológicos, estima-se que cerca de 7% da população conviva com a DM, representando pouco mais de 13 milhões de brasileiros. Dessa forma, a DM torna-se um problema de saúde pública sendo necessário uma maior difusão acerca de seu conhecimento científico quando se fala em tratamento de suas complicações. A CAD é uma complicação grave, com potencial fatal, principalmente para portadores de DM1. Caracterizada por hiperglicemia, hiperconcentração e acidose metabólica, condição grave que é caracterizada pela perda de líquidos e eletrólitos levando ao rebaixamento de consciência e outras complicações.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão bibliográfica, de caráter qualitativo realizado no período de junho de 2023. Por meio de bases de dados sólidas na literatura e bem difundidas na comunidade médica e acadêmica. Foram utilizados para confecção do presente estudo a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, tal como livros consolidados na comunidade acadêmica. A formulação e pesquisa do estudo foi feita em etapas, as quais: definição do tema; elaboração dos critérios de elegibilidade; definição dos descritores; busca na literatura;

análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados; e apresentação da síntese. Por fim foram escolhidos base de dados referências na saúde por apresentarem uma postura robusta sobre a temática escolhida.

Os critérios de inclusão foram: documentos em quaisquer idiomas; publicados nos últimos 10 anos, exceto uma referência, mas que foi incluída devido ao seu claro entendimento do assunto e que ainda é referenciada em pesquisas na comunidade científica. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Ao final obtivemos uma amostra final de 10 referências para confecção do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente a CAD é uma das complicações agudas mais frequentes por DM1 que necessitem suporte hospitalar. O paciente chega para a admissão na emergência hospitalar com sintomas de náusea, vômitos e letárgico. Pode, também, apresentar dor abdominal, poliúria, etc. Nos últimos anos é possível notar um aumento dos casos de CAD em pacientes com DM2, contudo ainda ocorre de forma majoritária na DM1. Sua apresentação inicial é de cerca de 15% na DM1 em adultos e esse número dobra quando se fala de crianças e adolescentes acometidos pela CAD. Caracteriza-se por ser a principal causa de mortalidade na população pediátrica e adulta, representando cerca de 50% dos óbitos das emergências hiperglicêmicas (VILAR, 2020).

Segundo LUCIO VILAR (2020) a incidência anual de CAD estimada a partir de estudos populacionais americanos apresenta uma média de 6,3 episódios a cada 1.000 admissões de pacientes com diabetes. Dados norte-americanos

mostram que a frequência da CAD teve aumento de 30% na última década, com mais de 140.000 internações/ano. O tratamento de emergências diabéticas representa um fardo econômico substancial. Por exemplo, nos EUA, para tratar um paciente com CAD são gastos em média US\$ 17.500 por paciente, o que envolve um custo total hospitalar anual de US\$ 2,4 bilhões. Em diversas literaturas, a mortalidade na CAD varia entre 1,2 e 9% (em geral < 5%). Entretanto é visível uma redução na mortalidade global registrada nos EUA (atualmente é < 1%), porém taxas mais elevadas, cerca de 5%, são vistas em pacientes com idade superior a 60 anos e naqueles com doenças concomitantes graves. Caso haja progressão para edema cerebral, a mortalidade pode chegar a atingir 30% dos pacientes.

Na literatura foram apresentadas diversas etiologias que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da CAD. Como principais fatores de risco podemos citar o tratamento inadequado – exemplo: omissão ou descontinuação do tratamento – e infecções. Acerca dos processos infecciosos os que possuem maior relação são: pneumonia e infecções do trato urinário. Outros fatores precipitantes são IAM, AVC, cirurgias e pancreatite aguda, bem como o uso de medicamentos, álcool em excesso, drogas ilícitas, procedimentos invasivos e atividade física extenuante. Pacientes diagnosticados com diabetes latente autoimune do adulto (LADA) também são fatores predisponentes. Adolescentes majoritariamente do sexo feminino com associação a problemas psicológicos relacionados a transtornos alimentares é considerado fator predisponente recorrente em cerca de 20% dos casos de CAD (BILGIN S., *et al.*, 2023).

Medicamentos que atuam no metabolismo endócrino – devido a sua interferência na ação e/ou secreção de insulina, também são fatores

de risco para CAD. Dentre as medicações podemos mencionar os glicocorticóides, diuréticos tiazídicos, drogas simpatomimérgicas, antipsicóticos e inibidores de checkpoint. Foi notado um número crescente de relatos de casos de cetoacidose diabética secundária ao uso dos antipsicóticos atípicos (Como por exemplo: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona). Seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido. Existe a suposição de que, estes, atuem na indução de resistência insulínica como também na ação das células beta. O uso de medicamentos para tratamento de leucemias também tem sido motivo de estudos, como ocorre no caso do fármaco L-asparaginase, que apresentou casos de hiperglicemia e relato de CAD. O uso de inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2) foi associado, mas não apresenta uma relação esclarecida visto a baixa epidemiologia – 1-1,06/1000 pacientes. Por fim, são raros os casos de CAD desencadeados pela imunoterapia com inibidores do checkpoint imune. Drogas ilícitas também podem se relacionar à CAD, pode-se citar a maconha, cocaína, ecstasy e heroína.

A CAD também possui relação, mesmo que em menor porcentagem, com DM2 associada a distúrbios endócrinos (acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hipertireoidismo, etc.), pancreatite aguda e consumo excessivo de álcool. Quando se fala em gestação a CAD é uma complicação rara do diabetes gestacional. A CAD é frequentemente encontrada em pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes. Estudos europeus mostraram que cerca de 38% dos pacientes pediátricos tiveram a complicação como manifestação inicial do DM1. A nível de Brasil, o estudo mostrou que 42% das crianças descobrem o DM1 tendo como manifestação principal a cetoacidose metabólica (VILAR, 2020).

Sua fisiopatologia é explicada por sua relação direta com a privação de fontes exógenas de energia (alimentos). Com a ausência de fontes externas de energia ocorre uma queda nos níveis glicêmicos e plasmáticos de insulina. Em contrapartida, há aumento dos hormônios que agem contra a ação da insulina. Os hormônios contra-insulínicos são eles: glucagon, cortisol, GH e catecolaminas.

Com a ausência de fonte externa de energia, o corpo humano utiliza a sua própria reserva energética. Na qual há consumo do glicogênio hepático e lipólise com produção de ácidos graxos e glicerol e catabolismo muscular, formando aminoácidos. A cetogênese ocorre no fígado, no qual os ácidos graxos liberados são convertidos em cetonas. Em um paciente sem diabetes e que esteja em jejum esse processo é revertido com a ingesta alimentar, onde ocorre a estimulação pelos substratos energéticos metabolizáveis a secreção pancreática de insulina. Quando se trata da condição na DM1, onde não existe a produção de insulina a condição de cetogênese perdura trazendo graves consequências clínicas.

De modo geral o quadro clínico do paciente com CAD apresenta uma rápida progressão, que varia de horas a dias após os eventos precipitantes supracitados. Caracterizada por poliúria, polidipsia, poligafia, dor abdominal, náuseas, vômitos. Paciente chega para atendimento desidratado, olhos fundos, turgor da pele diminuído, taquicardia, hipotensão e, nos casos mais graves, choque. Respiração de Kussmaul (em casos de acidose metabólica grave), hálito cetônico (semelhante ao aroma do removedor de esmaltes) e dor à palpação abdominal são achados adicionais. Deve-se atentar quando a dor abdominal, porque ela pode simular abdome agudo, que torna-se um preditor de gravidade da acidose metabólica. Outras alterações que devem

ser analisadas dizem respeito ao nível de consciência desse paciente.

A acidose metabólica em exame laboratorial se apresenta com hiperglicemia (glicose sanguínea ≥ 200 mg/dL), hipercetonemia ($\geq 3+$) e acidose metabólica ($\text{pH} \leq 7,3$ ou bicarbonato ≤ 15 mEq/L) (ZHANG *et al.*, 2023).

A cetoacidose é confirmada com o exame laboratorial mostrando o aumento dos corpos cetônicos associado ao aumento do pH ou bicarbonato. Existem, também, exames inespecíficos que podem estar presentes no quadro clínico do paciente com CAD. O hemograma apresenta alterações laboratoriais mostrando leucocitose à esquerda, aumento do hematócrito. Níveis de potássio e sódio podem mostrar alteração. Ureia e creatinina elevadas, devido a desidratação. Osmolaridade plasmática e transaminases podem apresentar alterações.

Após diagnóstico se faz necessário classificar a gravidade do paciente com CAD. Está classificado de leve à grave de acordo com o valor do pH. Leve: pH entre 7,20 - 7,30; Moderada: pH entre 7,10 - 7,20; Grave: pH $\leq 7,10$. Para avaliar os possíveis riscos que o paciente pode enfrentar a ponto de tratar o mais rápido possível para diminuir a mortalidade.

O tratamento da CAD se baseia na redução gradual da glicemia e da osmolaridade plasmática, restauração do volume circulatório e perfusão tecidual, redução da cetose. O tratamento se baseia no nível de gravidade da CAD. Se leve, o tratamento é feito em unidade intermediária, de moderado e grave é necessário ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI).

A reposição deve ser via intravenosa (IV), com solução salina ou fisiológica 0,9% com dose inicial de 0,1 U/Kg/hora. Segundo KITABCHI *et al.*, 2001, o DH é estimado da seguinte forma: $\text{DH} = (0,6) \times (\text{peso corporal em kg}) \times (1 - [\text{sódio corrigido}/140])$.

Quando a glicemia estiver entre 200 e 250 mg/dL na CAD muda-se a RL para solução glicosada (SG) a 5% e SF 0,45%, com o intuito de minimizar o risco de queda muito rápida da glicemia, o que poderia favorecer o surgimento de hipoglicemia e edema cerebral, bem como agravamento da cetoacidose. O segundo pilar o tratamento da cetoacidose diabética trata-se da insulino-terapia. Com o uso em doses baixas, que possibilita redução contínua e lenta da glicemia, além de suprimir a lipólise, a neoglicogênese e a cetogênese (VILAR, 2020).

Quanto à reposição dos eletrólitos apenas o potássio pode ser repostado, para que seja mantido o sK^+ entre 4 e 5 mEq/L. Na literatura não são encontradas evidências para reposição de fosfato e bicarbonato. Durante o manejo do paciente com cetoacidose diabética deve-se sempre monitorar o paciente, a fim de evitar uma hipoglicemia e/ou hipocalemia. Este controle deve ser feito pela dosagem sérica, uma vez que o paciente não apresenta os sintomas habituais da hipoglicemia. Entre outras complicações que são temidas temos o edema cerebral, a síndrome da angústia respiratória do adulto, acidose hiperclorêmica, trombose vascular, mucormicose. Como prevenção para a CAD deve-se

sempre orientar quanto aos fatores predisponentes para que se houver alguma infecção que o tratamento seja feito corretamente, evitar a omissão do tratamento por insulino-terapia, instruir o paciente quanto aos sinais de alarme sobre descompensação do diabetes, e estímulo a vacinações contra doenças inflamatórias infecciosas.

CONCLUSÃO

Diante o exposto, conclui-se que a cetoacidose diabética é uma complicação do diabetes mellitus que porta um grave potencial e que pode vir a ser uma complicação fatal. Devido ao Diabetes Mellitus ser uma doença abrangente no Brasil, com cerca de 13 milhões de pessoas acometidas pela mesma, se faz necessário conhecer as suas principais complicações, entre elas a cetoacidose diabética (CAD) que acomete principalmente pacientes acometidos pelo DM1. Por se tratar de uma emergência clínica, profissionais da saúde devem saber como diagnosticar e fazer o manejo adequado da CAD. A fim de que haja uma melhor conduta no manejo do paciente com CAD na urgência hospitalar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION *et al.* American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes–2017. *Diabetes care*, v. 40, n. Suppl. 1, p. S1, 2017.

BILGIN S., DUMAN TT, KURTKULAGI O., YILMAZ F., AKTAS G. A Case of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis due to Empagliflozin Use in a Patient with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022 Jul;32(7):928-930. doi: 10.29271/jcsp.2022.07.928.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

KITABCHI AE, UMPIERREZ GE, MURPHY MB, BARRETT EJ, KREISBERG RA, MALONE JI, WALL BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):131-53. doi: 10.2337/diacare.24.1.131

KLIEGMAN, RM *et al.* *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

LONGO, DL *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.

SANTOMAURO, AT *et al.* Diagnóstico e tratamento da Cetoacidose Diabética. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). ISBN: 978-65-5941-622-6.

VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro, RJ: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN: 9788527737180. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737180/>. Acesso em: 23 jun. 2023.

VIEIRA, TAS *et al.* Perfil Clínico-Epidemiológico dos Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 no Brasil: Uma revisão de Literatura. Guarujá, SP: Editora Científica Digital. Saúde em Foco: Temas Contemporâneos - Volume 3, n. 1, p. 482-499, 2020.

ZHANG W, *et al.* Combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in type 1 diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: Underrecognized and underreported emergency in ICIs-DM. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 4;13:1084441. doi: 10.3389/fendo.2022.1084441.

Capítulo 3

Doença de Hashimoto - O que há de Novo?

LEONARDO PEREIRA LEVADA¹
LUDMILA GONZAGA DE SOUZA²
PEDRO HENRIQUE BARROSO AGUIAR³
LARISSA REIS COELHO DA SILVA³
LORENA CAROLINE MARINHO DANTAS³
ISABELLA DE ALMEIDA NASCIMENTO⁴
ISADORA KALIF DE SOUZA⁵
MARIA VITÓRIA PANTOJA PEREIRA⁵
INGRID PAOLA CANTO GOMES DE OLIVEIRA⁵
ROBERTA DA SILVA DE OLIVEIRA⁶
LETÍCIA CARVALHO ALVES⁶
SILVIA MARIA SCHULER⁷
JÚLIA ÁGATA CARDOSO BARBOSA⁷
FERNANDA DE MORAES MAIA⁸
ALLAN CARVALHO CARDOSO⁹

1. Universidade Federal Fluminense (UFF)
2. Centro Universitário de João Pessoa - Unipê/Cruzeiro do Sul
3. Faculdade Metropolitana de Manaus - FAMETRO
4. UFPI - Universidade Federal do Piauí.
5. UNIFAMAZ - Centro Universitário Metropolitano da Amazônia
6. Universidade Federal do Vale do São Francisco - Univasf
7. Universidade Federal do Amazonas - UFAM
8. Universidade Nilton Lins (UNL)
9. Universidade Federal do Pará (UFPA)

Palavras Chave Hashimoto, Endocrinologia, Tratamento

INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tireoidite linfocítica crônica ou doença de Hashimoto, foi descrita pela primeira vez pelo médico japonês Hakaru Hashimoto em 1912 como uma tireóide aumentada com infiltração linfocítica crônica. Esta forma de TH também é frequentemente referida como a forma hipertrófica ou bócio de TH. Depois de muitos anos, a tireoide geralmente diminui de tamanho, levando a uma forma atrófica secundária de TH (MIKOSCH, P. *et al.*, 2023).

Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico de TH é baseado nas características, incluindo positividade para anticorpos séricos contra antígenos tireoidianos (tireóide peroxidase e tireoglobulina). O tratamento convencional é focado no manejo do hipotireoidismo com terapia de reposição de tiroxina (YUAN, J *et al.*, 2022).

Como sabe-se, a prevalência de TH varia significativamente dependendo da localização geográfica. Embora vários estudos anteriores tenham descrito sistematicamente a prevalência de TH, nenhum deles revisou a prevalência e tendências globais de TH. Pesquisas atuais mostraram que a prevalência global de várias doenças autoimunes estava aumentando (HU, X *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura que pudesse reunir o que há de mais recente e relevante sobre prevenção, identificação, diagnóstico e manejo clínico do paciente que apresenta TH.

MÉTODO

O capítulo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com TH. Desse modo, foi realizado um levantamento dos artigos publicados em inglês na plataforma Publish Medical Literature

Analysis and Retrieval System Online (PubMed) no último ano (2022-2023). Utilizou-se a palavra-chave, em inglês, “Ebola” como fonte de busca no PubMed. Dos 88 artigos encontrados, 8 foram selecionados, pois compreendiam os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão, meta-análise e guidelines. Foram excluídos os artigos que não compreendiam ao tema proposto para o capítulo, trabalhos que não realizaram estudos em humanos, que estavam em outros idiomas que não o inglês e que não estavam disponíveis na íntegra. Os resultados foram apresentados de forma descritiva divididos em Epidemiologia, Fatores de Risco, Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A prevalência de TH varia por região e nível socioeconômico, variando de 4,8% a 25,8% em mulheres e 0,9% a 7,9% em homens. A prevalência de tireoidite de Hashimoto em mulheres adultas é aproximadamente quatro vezes maior que em pacientes do sexo masculino, e a prevalência de TH é relativamente alta em adultos em todo o mundo, especialmente na África. Existem diferenças na prevalência de HA entre adultos em diferentes níveis econômicos. A prevalência de TH em países de baixa e média renda é a mais alta, e a prevalência em países de alta renda é maior do que em países de renda média alta (HU, X. *et al.*, 2022).

No desenvolvimento da doença de Hashimoto, os fatores genéticos respondem por 70-80% do risco e os fatores ambientais por 20-30% (OSOWIECKA, K. & MYSZKOWSKA-RYCIK, J., 2023).

Fatores de Risco

Pacientes com TH podem ter um risco significativamente aumentado de câncer de tireóide, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer do sistema digestivo, câncer urogenital, câncer de sangue e prolactinoma em pessoas sem TH. Achados sugerem que pacientes com TH podem ter maior risco de desenvolver esses tipos de câncer, mas uma resposta mais definitiva precisa ser baseada em pesquisas extensas e de alta qualidade. A triagem regular de pacientes com TH para risco de câncer tem implicações clínicas. Estudos futuros devem construir modelos mais detalhados de fatores de risco entre pacientes com TH e câncer, como níveis séricos de TSH, região, etnia e estilo de vida. Isso nos ajudará a explorar a ligação entre pacientes com TH e carcinogênese (HU, X. *et al.*, 2022).

Suscetibilidade genética, fatores ambientais, fatores imunológicos, citocinas e vitamina D são todos conhecidos por terem um papel importante na patogênese da TH (JIN, B. *et al.*, 2022).

Existe uma associação entre Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e TH e que pacientes com SOP em países indianos e turcos têm maior risco de desenvolver TH, mas conclusões mais definitivas precisam ser baseadas em estudos de alta qualidade. É necessário estudar mais o mecanismo subjacente entre SOP e TH. Enquanto isso, é de grande importância rastrear regularmente pacientes com SOP para risco de TH e pacientes com TH para risco de SOP (HU, X. *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

Embora grandes avanços tenham sido dados em relação ao nosso conhecimento sobre as causas da TH, os fatores genéticos e não genéticos envolvidos em sua patogênese são mais complexos do que se poderia imaginar. Traba-

lho adicional nesta área é necessário para confirmar as associações moleculares, identificar qualquer relação causal e explorar as implicações imunológicas (MAZZIERI, A. *et al.*, 2022).

Estudos recentes mostram como na história patogênica do TH ao papel clássico dos Th1s escapados dos mecanismos de tolerância, deve-se acrescentar a contraparte, constituída por Th17s auto-reativos e Tregs reduzidas ou ineficazes (MAZZIERI, A. *et al.*, 2022).

Fatores ambientais e genéticos atuam sinergicamente para determinar a TH. A inativação de alguns genes está associada à metilação do DNA. Em crianças e adolescentes com TH, a metilação do DNA demonstrou atuar no gene PTPN22, afetando assim a função da tireóide. Algumas alterações de histonas afetam a expressão de alguns genes. Histona trimetilada H3 lisina 4 (H3K4me3) é um marcador de ativação gênica e uma alteração geral de H3K4me3 foi encontrada em pacientes com TH, com enriquecimento de H3K4me3 nas células foliculares da glândula tireóide de pacientes com TH. Esses processos são todos dependentes do ambiente. A liberação de DNA genômico de células mortas pode ativar a imunidade inata, e é a histona H2B do DNA que demonstrou experimentalmente estar intimamente associada à ativação imune inata (JIN, B. *et al.*, 2022).

Diagnóstico

A função da tireóide pode ser normal ou até mesmo ligeiramente hipotireoidiana no início da TH, enquanto em estágios posteriores da TH a função tireoidiana pode permanecer eutireoidiana ou tornar-se hipotireoidiana. As características ultrassonográficas podem variar dependendo da fase e gravidade da TH. Durante a fase inicial, a glândula tireóide pode apresentar tamanho normal ou difusamente aumentada com

ecotextura heterogênea. Micronódulos hipoe-cóicos (1-6 mm) com septações ecogênicas circundantes também são considerados como tendo um valor preditivo positivo relativamente alto para TH. Esse padrão ultrassonográfico pode ser descrito como um padrão pseudonodular ou de girafa (MIKOSCH, P. *et al.*, 2023).

O diagnóstico patológico da TH é baseado na infiltração linfocítica no exame citológico. Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico de TH é baseado nas características, incluindo positividade para anticorpos séricos contra antígenos tireoidianos (tireóide peroxidase e tireoglobulina (YUAN, J. *et al.*, 2022).

Outros marcadores diagnósticos recomendados para exames de sangue são TSH (hormônio tireotrópico) e fT4 (tiroxina livre) (OSOWIECKA, K. & MYSZKOWSKA-RYCIK, J., 2023).

Tratamento

A terapia de TH é focada principalmente no tratamento da disfunção tireoidiana pela substituição oral de L-tiroxina. No entanto, os pacientes com TH frequentemente se queixam de um amplo espectro de sintomas, alguns deles dificilmente explicados apenas pela própria TH. Vários outros distúrbios são frequentemente observados com TH, assumindo uma associação com este distúrbio da tireóide. Na prática clínica, isso requer uma visão ampla da própria TH e do espectro de outros distúrbios relacionados à TH, a fim de diagnosticar e gerenciar todos os aspectos da doença (MIKOSCH, P. *et al.*, 2023).

No futuro, o uso de painéis genéticos e o progresso da imunoterapia poderão permitir tratamentos direcionados e intervenções preventivas em doenças endócrinas autoimunes. Uma identificação confiável de indivíduos com alto risco de autoimunidade será crucial para seleci-

onar os candidatos apropriados para novos tratamentos. Possíveis abordagens imunoterapêuticas coordenadas com triagem genômica, tanto para TH quanto para outras doenças autoimunes. Assim, o progresso no campo genético e na imunoterapia pode ser visto como uma chance de resolver o desequilíbrio imunológico em pessoas de alto risco e em pacientes com estágio inicial da doença ou posteriormente (MAZZIERI, A. *et al.*, 2022).

A necessidade de tratamento cirúrgico ainda precisa ser discutida. Assim, métodos de tratamento diversificados para melhorar as manifestações locais podem desempenhar um papel importante no manejo da TH e no retardo do processo de hipotireoidismo (YUAN, J. *et al.*, 2020).

A dieta pode ser um tratamento complementar para a doença de Hashimoto, afetando a função da tireóide e as propriedades anti-inflamatórias. Ainda não está claro qual estratégia dietética seria a mais benéfica (OSOWIECKA, K. & MYSZKOWSKA-RYCIK, J., 2023).

O inibidor específico da histona desacetilase 6 (HDAC6i) reduz a diferenciação de células Th17 regulando o eixo PKM2/STAT3 e reduz com sucesso os danos ao tecido tireoidiano. A TH está intimamente relacionada com oligoelementos e fibras dietéticas, de modo que dieta adequada, estilo de vida saudável, sono adequado e suplementação adequada de vitamina D podem melhorar a condição. O inibidor de PI3K LY294002, o inibidor de Akt triciribina ou o inibidor de STAT3 WP1066 reduziram significativamente o escore de gravidade da tireoidite, todos podem ser considerados como agentes terapêuticos para TH. A edaravona é uma droga que elimina os radicais hidroxila, atua na via STAT3/PI3K/Akt para melhorar efetivamente a tireoidite autoimune e tornou-se uma droga emergente para o tratamento de TH.

A inibição de HMGB1 mediada por PV diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias e suprimiu a via de sinalização de HMGB1-TLR9, enquanto regula negativamente a proporção de células Th1, Th2 e Th17 no esplênico, fornece um valor terapêutico potencial para TH (JIN, B. *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O estudo da tireoidite de Hashimoto é fundamental, visto que é uma doença com moderada prevalência e incidência, que se destaca por possuir uma fisiopatologia multifatorial e complexa. No que tange a epidemiologia, é válido ressaltar que varia por região e nível socioeconômico, variando de 4,8% a 25,8% em mulheres e 0,9% a 7,9% em homens. Acerca do diagnóstico, é de fundamental importância que haja a compreensão que o diagnóstico patológico da TH é baseado na infiltração linfocítica

no exame citológico. Na maioria dos casos, o diagnóstico clínico de TH é baseado nas características, incluindo positividade para anticorpos séricos contra antígenos tireoidianos. O gerenciamento clínico é focado principalmente no tratamento da disfunção tireoidiana pela substituição oral de L-tiroxina. No futuro, o uso de painéis genéticos e o progresso da imunoterapia poderão permitir tratamentos direcionados e intervenções preventivas em doenças endócrinas autoimunes. Deve-se salientar que o diagnóstico precoce aliado ao tratamento adequado é essencial para que se previna as possíveis complicações relacionadas à doença, almejando reduzir a morbidade relacionada a tal. Por último, é importante que haja maior produção acadêmica acerca da análise e desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas, com o intuito de ampliar o conhecimento na área e impactar positivamente aqueles que apresentam a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MAZZIERI, A., *et al.* The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2. *Front Immunol.*, v.13, p.1098243, 2022.

MIKOSCH, P., *et al.* Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status—an overview. *Wien Med Wochenschr.*, v.173, p.41, 2023.

HU, X., *et al.* Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v.13, p.1025267, 2023.

YUAN J., *et al.* Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v.13, p.1076793, 2023.

HU, X., *et al.* Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*, v.10, p.1020709, 2022.

HU X., *et al.* Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v.13, p.937871, 2022.

OSOWIECKA K. & MYSZKOWSKA-RYCIĄK J. The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis-A Systematic Review. *Nutrients*, v.15, p.1041, 2023.

JIN, B., *et al.* Pathogenesis Markers of Hashimoto's Disease—A Mini Review. *Front. Biosci.*, v.27, p.297, 2022.

Capítulo 4

Uso de Hormônios Esteroides e seus Efeitos no Organismo

THIAGO SILVA ZANUTO¹
ANA CAROLINA CAMPOS MORAES GUIMÃES²
ANA CAROLINA PORCARO PIMENTA³
ANA CLARA PORCARO PIMENTA³
DOUGLAS FABIAN MAC ALPIN¹
GLAUCO SOARES SILVA⁴
GUSTAVO BOHNENBERGER⁵
IVY MORO AVILA⁶
JEAN FELIPE PAIVA CASTRO³
LENIO AIRAM DE PINHO⁷
MARIA LUIZA ZOBOLI⁸
RENATA FERREIRA CHAGAS⁹
RONALDO CESAR SILVA GOMES¹⁰
YURI AGUIAR RIBEIRO BATISTA⁴
RODRIGO DANIEL ZANONI¹¹

1. Discente - Medicina na Universidade de Rio Verde (Unirv), Goiás.
2. Graduada em Medicina pela Universidade de Rio Verde (Unirv), Goiás.
3. Discente – Medicina no Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC), Tocantins.
4. Discente – Medicina na Universidade Católica de Brasília (UCB), Distrito Federal.
5. Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica (PUC), Rio Grande do Sul e residente em psiquiatria pelo Hospital Psiquiátrico São Pedro.
6. Discente – Medicina na Universidade Anhanguera (Uniderp), Mato Grosso do Sul.
7. Graduado em Medicina pela Universidade Vale do Rio Verde (UninCor), Minas Gerais.
8. Discente – Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Distrito Federal.
9. Discente – Medicina na Universidade de Gurupi (UNIRG), Tocantins.
10. Discente – Medicina no Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC), Tocantins.
11. Orientador– Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) (1997 - 2002); Pós-Graduado em Dermatologia /Pós Graduado em Cirurgia Dermatológica pelo Instituto BWS (2012 - 2015); Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas (2018 - 2022); Diretor Técnico do Centro de Longevidade Irineu Mazutti.

Palavras Chave Esteroides Anabolizantes Androgênicos; Testosterona; Efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

O culto ao corpo perfeito tem se tornado cada vez mais comum, não bastando somente um corpo saudável diversas pessoas colocam sua saúde em risco ao usar diversas substâncias maléficas à saúde. Nesse âmbito, é importante destacar que há um aumento significativo de pessoas insatisfeitas com seus corpos, o que leva as mesmas ao consumo de “drogas da imagem corporal”, que incluem os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA). Estas drogas são usadas por diversas intenções desde pessoas que sofrem de hipogonadismo, que realmente precisam do uso dessas drogas devido a baixa ou nenhuma produção de hormônios até mesmo atletas profissionais e amadores que visam a melhora do ganho de massa muscular e de força, o que leva a uma melhora da sua performance no esporte e cultiva o aspecto físico, ou seja, a estética (ROCHA, AGUIAR; RAMOS, 2014).

Outrossim, é de suma importância definir o que é um esteroide anabolizante androgênico (EAA). Os EAA são substâncias sintetizadas em laboratórios e tem relação com os hormônios masculinos (androgênios) utilizados para o tratamento/controle de diversas doenças, como AIDS, algumas anemias, cirrose hepática, alguns tipos de câncer e, também são utilizados para fins estéticos (ABRAHIN; SOUZA, 2013). No Brasil, os anabolizantes são tidos como substâncias psicoativas, cujo consumo predominante é entre a população jovem, predominantemente do sexo masculino, mesmo sabendo que são os idosos, e não os jovens, que estão autorizados ao consumo de anabolizantes.

O uso indiscriminado de EAA pela população jovem sem o aconselhamento médico possui diversas consequências, a quais chamamos de efeitos colaterais. Entre os possíveis efeitos

colaterais dermatológicos do uso dos EAA inclui acne e estrias, no sistema cardiovascular as mudanças mais comuns é o aumento da pressão arterial, mudança no perfil lipídico e perda da função do miocárdio. Outro sistema bastante atingido pelo uso dos esteroides é o sistema geniturinário, no sexo masculino os efeitos mais notados são a atrofia testicular e a diminuição do número de espermatozoides, já no sexo feminino os efeitos mais comuns são a hipertrofia do clitóris, masculinização e irregularidades menstruais. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é demonstrar através da literatura atual os efeitos que os esteroides anabolizantes causam nos diversos sistemas e órgão do organismo humano, e as descrever de forma detalhada as consequências que esses efeitos causam no corpo, tais como câncer, infarto, esterilidade entre outros problemas. E dessa forma, contribuir para a maior divulgação científica dessa condição e conscientização do leitor.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura - método que se caracteriza por reunir e sintetizar resultados de pesquisas - realizada no período de junho a julho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os descritores: Esteroides, Testosterona, Anabolizantes. Assim sendo, desta busca foram encontrados 51 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2010 a 2020, com prioridade em artigos mais atuais e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e

que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esteroides Androgênicos são os hormônios sexuais masculinos. No corpo humano circulam quatro formas de esteroides andrógenos endógenos, são eles a testosterona, a androstenediona, a diidrotestosterona (DHT) e a deidroepiandrosterona (DHEA) e seu derivado sulfatado (DHEAS) (LOSCHI, IDE, 2018). Além dos Esteroides Androgênicos endógenos, ou seja, aqueles produzidos pelo próprio organismo, existem as substâncias sintetizadas a partir da testosterona e seus derivados com efeitos anabólicos e androgênicos, que são os Esteroides Anabolizantes Androgênicos (EAA).

Nesse âmbito, é importante destacar a história dos Esteroides Anabolizantes e quando esse começou a ser usado por atletas para buscar a melhora no esporte. Sendo assim, Ernst Laqueur, bioquímico suíço, em 1935 usou os testículos de touro para isolar pela primeira vez a testosterona (Santos, 2021). Desde a primeira síntese a testosterona vem sendo usada para diversos objetivos, um dos primeiros usos da testosterona foi com o objetivo de promover maior agressividade nos soldados alemães na época da segunda guerra mundial, médicos nazistas administraram andrógenos nesses soldados. Já seu uso para alcançar maior desempenho físico em competições se deu em Viena no campeonato de levantamento de peso em 1954. A partir dessa data, John Ziegler, médico americano, começou a experimentar o uso de testosterona em times dos Estados Unidos, observando posteriormente efeitos colaterais graves como esterilidade e hepatotoxicidade (GOLDMAN, BASARIA, 2018).

A utilização dos EAA se difundiu a partir da década de 1960. O uso desses anabolizantes se tornou bastante comum no meio de atletas que desejavam um melhor desempenho físico e por não atletas, que utilizavam para melhorar sua estética. A Portaria 531, publicada em 1985, passou a considerar o uso de EAA como “*doping*”. Mesmo com essa medida, ainda é comum que atletas e não atletas utilizem Esteroides Anabólicos Androgênicos (DE SOUZA MACIEL *et al.*, 2020).

Igualmente, no dia 11 de abril de 2023 o Conselho Federal de Medicina (CFM) através da Resolução nº 2.333/23 proibiu médicos brasileiros de receitar esteroides androgênicos e anabolizantes por finalidade estética, ganho de massa muscular ou melhora do desempenho esportivo. Também foi vetado eventos, cursos e qualquer tipo de publicidade que estimule o uso dos hormônios para esses fins.

Diante disso, é importante conhecer mais sobre a forma de uso de cada EAA e os seus efeitos no organismo humano, a fim de alertar a população quanto aos riscos que o uso indevido desses anabolizantes. Nesse âmbito, observa-se que os EAA possuem diversas formas de uso como spray, creme, sublingual, porém as formas mais comuns de uso desses esteroides são por via oral e injetável. Os EAA administrados por via oral possui vários efeitos hepatotóxicos, por serem um 17-alfa alquilados. Já os injetáveis por não serem alcalinizados são menos nocivos que os orais, uma vez que passa para a corrente sanguínea por via intramuscular (OVIEDO, 2020).

Sobre o mecanismo de ação dos esteroides anabolizantes androgênicos é importante analisar como a testosterona endógena age no corpo humano. A testosterona endógena é sintetizada por meio do colesterol, assim como os outros hormônios sexuais, esse hormônio sexual masculino possui diversos papéis no corpo humano

como aumentar a libido, aumentar o crescimento muscular e ósseo, a força e a agressividade, além de promover as características sexuais masculinas. As células de Leydig, presente nos testículos, é quem produz e secreta a testosterona que fica nos testículos. Nas mulheres a produção desse hormônio ocorre nos ovários, porém essa produção é significativamente menor do que as produzidas por um homem. Além dos testículos nos homens e ovários nas mulheres o córtex-suprarrenal em ambos os sexos também é responsável pela síntese de testosterona. Ademais, a testosterona por ser um hormônio hidrofóbico necessita de uma proteína chamada albumina ou a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) para ser fornecida aos tecidos alvo através do sangue (SHBG) (LOSCHI, IDE, 2018).

Tanto a testosterona absorvida por via oral, quanto a testosterona injetável passa por algumas modificações que visa melhorar que o aumento da efetividade e manter os níveis sanguíneos da droga por período prolongado. Por exemplo, a testosterona administrada por via oral, por ser um fraco esteroide anabolizante androgênico devido sua degradação que ocorre de maneira acelerada, tem em sua estrutura a alcalinização na posição 17 α , que tem como objetivo aumentar a efetividade oral e retardar a metabolização hepática, essa alcalinização junto a modificação nos carbonos 1, 2, 9 ou 11 na estrutura do anel do esteroide são utilizadas, preferencialmente, por via oral. Já para a testosterona injetável tem por preferência a esterificação do grupo 17 β -hidroxil que diminui a polaridade da molécula e se torna mais solúvel, além disso possuem liberação lenta e são menos potentes, causando menos efeitos tóxicos no fígado (LOSCHI, IDE, 2018).

Os EAA são divididos em duas categorias: os Andrógenos aromatizáveis e não aromatizáveis. Os esteroides anabolizantes androgênicos

aromatizáveis são aqueles que são derivados direto da testosterona, já os não aromatizáveis são modificados de maneira que o carbono 19 da fórmula não é reconhecido como um substrato pela aromatase, não sendo aromatizados em estrogênio, o que tem a vantagem de minimizar os efeitos feminilizantes, são exemplos desses EAA não aromatizáveis a nandrolona e o winstrol (GOLDMAN, BASARIA, 2018).

O uso indiscriminado desses EAA por parte de atletas profissionais e amadores e o seu abuso que, muitas vezes ultrapassam em até 100 vezes a recomendada para tratamentos terapêuticos, possuem diversos efeitos negativos no organismo (SOUZA, 2010). Nesse sentido, é importante destacar que a grande maioria dos sistemas e órgãos do corpo humano vão sofrer alguma alteração devido ao alto grau desse hormônio masculino na corrente sanguínea.

Um dos principais sistemas afetados pelo uso indiscriminado de esteroides é o sistema geniturinário. Nesse sentido, é importante conhecer como os anabolizantes afetam esse sistema, primeiramente sabe-se que o eixo hipotálamo-hipófise-gônada (HHG) regula a liberação e síntese de testosterona. O excesso de testosterona, devido ao uso dos EAA faz um *feedback* negativo e com isso suprime a secreção das gonadotrofinas, uma vez que o nível de testosterona está extremamente alto não há razão do organismo produzir mais, assim acaba por reduzindo sua produção endógena e reduz também a espermatogênese, ou seja, há também uma severa queda do número de espermatozoides produzidos pelo homem. Com esse quadro pode resultar no indivíduo um estado de hipogonadismo hipogonadotrópico prolongado (CHRISTOU *et al.*, 2017). Com isso, acaba por provocar uma atrofia testicular, oligospermia, azoospermia e outras anomalias do esperma e a inibição do eixo hormonal. Ademais, há relatos de falta de libido, disfunção erétil, ou até mesmo ginecomastia, muito devido ao uso de

andrógenos aromatizáveis. Além disso, o uso dos EAA possui efeitos na próstata que incluem hiperplasia, hipertrofia e possivelmente câncer (NIESCHLG E., 2015).

Outrossim, não é apenas homens que sofrem dos efeitos do uso dos EAA, mulheres que também fazem o uso desses esteroides possui efeitos, muitas vezes, piores. Nas mulheres o uso dos EAA, possui alguns efeitos irreversíveis que são o aumento do pelo facial e corporal, hipertrofia do clitóris, além de alteração do timbre da voz. Além disso, a mulher também adquire características sexuais masculinas, o que chamam de masculinização (IP *et al.*, 2010).

Sobre os efeitos dermatológicos um dos efeitos colaterais mais comuns relacionados ao uso de anabolizante são as acnes, devido ao efeito que os EAA em estimular a hipertrofia das glândulas sebáceas e estimular essas na produção de mais óleo, outra consequência observada na pele de usuários de EAA são aumento das populações de *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*. Além disso, há também o aumento da quantidade de estrias, devido ao aumento do volume muscular de maneira muito rápida. Outra consequência bastante comum é a queda de cabelo e a foliculite, que é a infecção de pele que se inicia nos folículos pilosos. É importante destacar que após parar o uso dessas substâncias, a acne é resolvida (GOLDMAN, BASARIA, 2018).

Outrossim, no que se refere ao sistema musculoesquelético nota-se que apesar dos esteroide aumentarem de maneira rápida a massa muscular e a força do músculo esquelético, os tendões não acompanham essa rápida alteração, o que acaba por proporcionar maior número de lesões nas articulações, cartilagens, meniscos e ligamentos em indivíduos que usam anabolizantes, uma vez que os tendões estão mais rígidos e com menor capacidade de alongamento e assim podem não estar preparados para suportar

a carga imposta ao músculos (DE FAVERI FAVERO, SIMÕES, 2017). Além disso, para crianças e adolescentes que fazem o uso dos EAA é importante destacar que pode acontecer pausa no crescimento, devido ao efeito desses esteroides no fechamento prematuro das epífises.

Um dos sistemas mais afetados pelo uso dos EAA é o sistema cardiovascular. A pressão arterial tende a aumentar devido ao uso dos esteroides, e este evento está associado a um desequilíbrio na atividade autonômica, com aumento na atividade simpática e diminuição na atividade parassimpática do coração, com essa alteração pode ocorrer uma maior susceptibilidade de arritmias cardíacas, por modificar a atividade da corrente elétrica miocárdica (PEREIRA *et al.*, 2020). Outro efeito observado é a mudança no perfil lipídico, o que aumenta o risco de aterosclerose, consequentemente aumentando o risco de um enfarte agudo do miocárdio (FREITAS *et al.*, 2019). Além disso, nota-se também um aumento na proporção de LDL (colesterol ruim) /HDL (colesterol bom) (OLIVEIRA & NETO, 2018, COSTA *et al.*, 2021, VIEIRA & RIBEIRO, 2021). Outro achado encontrado em usuários de esteroides anabolizante androgênicos é a hipertrofia do miocárdio, que pode apresentar deficiências a partir da quarta semana de uso de anabolizantes, há também morte de cardiomiócitos, fibra muscular cardíaca, diminuição da contratilidade, devido a diminuição da função sistólica e diastólica e a (PEREIRA *et al.*, 2020).

No que diz respeito aos aspectos endócrinos em estudos realizados com fisiculturistas, foi constatado que entre os efeitos colaterais mais conhecidos estão a impotência sexual, a diminuição da libido e a menor produção de testosterona. No sistema hepático, o uso dos EAA, especialmente nos de uso oral por serem um 17-alfa alquilados, estimula danos teciduais hepáticos que se refletem nas alterações nos valores

séricos de algumas enzimas hepáticas como, Gama Glutamil Transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO) e bilirrubinas (conjugada e não conjugada). O uso de maneira exagerada dos esteroides anabolizantes androgênicos pode causar várias alterações hepáticas, entre elas: tumores hepáticos, doença hepática gordurosa, síndrome colestática aguda e, com menos frequência, “peliosis hepatis” - uma forma rara de hepatite em que há formação de cistos repletos de sangue no fígado (FREITAS *et al.*, 2019; OVIEDO, 2020).

Sobre os efeitos neuropsiquiátricos é importante salientar que os efeitos mais comuns são a hiperatividade, alteração de humor, manias, insônia, atitudes imprudentes, ansiedade, irritabilidade, euforia, comportamento impulsivo e agressão. Outra alteração no sistema neural é a redução da massa cinzenta, córtex cerebral mais fino e redução do volume do putâmen (GOLDMAN, BASARIA, 2018; DE ALBUQUERQUE NUNES *et al.*, 2020).

Ademais, o uso exacerbado de esteroides provoca também muitos danos no sistema renal. Os EAA podem acarretar graus variáveis de insuficiência renal, proteinúria e síndrome nefrótica em indivíduos que usa esses hormônios sem o acompanhamento médico. Acredita-se que o estímulo da produção de TNF- α proveniente do uso desses esteroides e o aumento da sinalização pró-apoptótica e pró-fibrótica devido a ativação da via apoptótica dependente de caspase, explica esses danos ao sistema renal (GOLDMAN, BASARIA, 2018).

CONCLUSÃO

O uso de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) tem se tornado cada vez mais comum entre atletas profissionais, de esportes

como fisiculturismo e levantamento de peso, ademais tem se popularizado no meio dos atletas amadores que buscam não somente uma melhora no esporte, mas também uma melhora na estética. Contudo, como já mencionado ao longo desse capítulo, o uso indiscriminado desse tipo de substância afeta drasticamente diversos sistemas do corpo humano, podendo levar até mesmo ao óbito. Nesse âmbito, entende a importância da propagação científica para a divulgação dos problemas causados pelo uso desses esteroides, de maneira não receitada pelo profissional médico. Assim, é importante a divulgação dos métodos de prevenção do uso dessas substâncias, especialmente por parte dos atletas amadores. Ademais, é importante levar essa divulgação para a população mais jovem, uma vez que o uso dos EAA tem aumentado nessa faixa etária.

Dessa maneira, espera-se que os profissionais e estudantes que terão acesso a esse livro possam potencializar o seu conhecimento teórico e prático, contribuindo assim, no combate do uso de fins estéticos e sem recomendação médica dos EAA. Nesse viés, o conhecimento por parte dos profissionais sobre esse tema, além da importância de se avaliar os riscos de morbidade, contribui para uma melhor assistência à saúde para os pacientes.

Conclui-se então que o uso dos esteroides anabolizantes androgênicos é um risco para a saúde humana. Nesse âmbito, destaca-se a relevância do conhecimento dos profissionais da saúde quanto as complicações do uso desses hormônios inclusive do profissional de educação física para combater o uso indiscriminado desses esteroides, haja vista que está diretamente envolvido com a prática de musculação. É preciso também que esses profissionais alertem quanto aos efeitos colaterais, que são muitas vezes irreversíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHIN, ODILON SALIM COSTA; SOUSA, EVITOM CORRÊA DE, Esteroides anabolizantes androgênicos e seus efeitos colaterais: uma revisão crítico-científica. *Rev. Educ. Fis/UEM*, v. 24, n. 4, p. 669-679, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/refuem/a/Yp3sBLmsrV7phpZMtsbmCpj/?format=pdf&lang=pt>.
- CHRISTOU, MARIA A. *et al.*, Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, v. 47, n. 9, p. 1869-1883, 2017.
- DE ALBUQUERQUE NUNES, ANA CAMILA CAMPELO *et al.* Efeitos indiscriminado do uso de esteroides anabólicos androgênico no sistema cardiovascular. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 101229-101240, 2020.
- DE FAVERI FAVERO, FABRÍCIO; SIMÕES, RODRIGUES, VANESSA APARECIDA, Uso abusivo de anabolizantes e suplementos por praticantes de musculação em academias da cidade de Mogi Guaçu-SP. *FOCO: caderno de estudos e pesquisas*, n. 10, p. 22-41, 2017.
- DE SOUZA MACIEL, GYL EVERSON *et al.*, Efeitos adversos do uso de esteroides anabolizantes androgênicos em homens praticantes de musculação na cidade do Recife/PE. *Anais do V CONAPESC*. Campina Grande: Realize Editora, 2020.
- FREITAS, NAYARA CRISTINA DAMACENO *et al.*, O uso de esteroides androgênicos anabolizantes por praticantes de musculação. *South American Journal of Basic Education, Technical and Technological*, v. 6, n. 2, p. 335-345, 2019.
- GOLDMAN, ANNA; BASARIA, SHEHZAD (2018). Efeitos adversos à saúde do uso de andrógenos. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 464, 46–55. doi: 10.1016 / j.mce.2017.06.009
- IP, E. J. *et al.*, Women and anabolic steroids: an analysis of a dozen users. *Clinical Journal of Sport Medicine*, New York, v. 20, no. 6, p. 475-481, 2010.
- LOSCHI, RODRIGO; IDE, BERNARDO NEME. Esteroides anabolizantes androgênicos: mecanismo de ação e possíveis efeitos colaterais. *Revista Brasileira nutrição funcional, Brasil*, v. 41, n. 76, p. 1-8, jan. 2018.
- NIESCHLAG, EBERHARD; VORONA, ELENA., Consequências médicas do doping com esteroides anabólicos androgênicos: efeitos nas funções reprodutivas. *Eur J Endocrinol*, v. 173, n. 2, p. 47, 2015.
- OLIVEIRA, L. L. D., & NETO, J. L. C (2018)., Fatores sociodemográficos, perfil dos usuários e motivação para o uso de esteroides anabolizantes entre jovens adultos. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, 40, 309-317. <https://www.scielo.br/j/rbce/a/n7M6Zh9VpF87NdhFpzZCCxN/?format=html&lang=pt>.
- OVIEDO, EDDIE., Análise dos efeitos do uso esteroides anabolizantes androgênicos: conhecer e prevenir. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-350>
- PEREIRA, IGOR EDUARDO DA CUNHA *et al.*, O uso de esteroides anabólicos androgênicos no fisiculturismo e seus efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular. 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-350>
- ROCHA, MADALENA; AGUIAR, FÁTIMA; RAMOS, HELENA, O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos. *Ver. Port Endocrinol Diabetes Metab*, 9 (2), 98–105, 2014.
- SANTOS, R. C. S (2021), Segredos de corpos nus: masculinidades, corpolatria e significados da prostituição entre garotos de programa de luxo. Tese de Doutorado em Ciências, Universidade de São Paulo. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6136/tde-04062019-161603/en.php>.
- SOUZA, PATRICIA MEDEIROS, Droga sintética derivada da testosterona, que aumenta a massa muscular, expõe a saúde a graves efeitos adversos, como morte súbita e câncer da próstata. *Pharmacia Brasileira*, 57-60, 2010

Capítulo 5

Carcinoma Papilífero: Carcinogênese, Aspectos Biomoleculares e Histopatológico

MARIA CLEIDIANE FERREIRA DOS SANTOS¹
FERNANDA ALEXANDRE DA SILVA²
MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA³

1.Discente: Maria Cleidiane Ferreira dos Santos- Farmácia Universidade Federal de Alagoas.

2.Discente: Fernanda Alexandre da Silva- Farmácia Universidade Federal de Alagoas.

3.Docente: Magna Suzana Alexandre Moreira-Departamento de Farmacologia e Imunidade da Universidade Federal de Alagoas.

Palavras Chave Esteroides; Testosterona; Anabolizantes..



10.59290/978-65-6029-025-9.5

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina que está localizada no pescoço abaixo da laringe na frente da traqueia (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). No ser humano, sua forma se assemelha a uma borboleta e apresenta uma coloração vermelho-acastanhada (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022; KENHUB, 2023). É composta por dois lóbulos conectados por meio do istmo (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022).

A regulação dos hormônios tireoidianos são regulados através do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide por meio do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que é produzido pelo hipotálamo e pelo hormônio tireoestimulante (TSH), no qual também é produzido pela glândula hipófise (KENHUB, 2023).

A função primordial da tireoide é produzir, armazenar e secretar os hormônios da tireoide, em especial a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) (KENHUB, 2023). Esses hormônios que são constituídos à base de iodo apresentam variados efeitos ao que se diz respeito ao metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos, além de estarem envolvidos no desenvolvimento do sistema nervoso central e no crescimento do organismo (KENHUB, 2023). Além disso, vale destacar que, os mesmos estão envolvidos em sistemas de órgãos, como coração, onde eles agem sobre as catecolaminas, eleva a manifestação dos beta-receptores para fazer com que haja o aumento da frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e a contratilidade (SHAHID *et al.*, 2023). Nos pulmões, os hormônios da tireoide estimulam os centros respiratórios e fazem com que ocorra o aumento da oxigenação por meio do aumento da perfusão (SHAHID *et al.*, 2023). Nos músculos esqueléticos, causam aumento do desenvolvimento das fibras musculares do tipo II. Essas fibras do tipo II são as que estão relacionadas às contrações

musculares rápidas e potentes (SHAHID *et al.*, 2023). No crescimento dos ossos, especialmente durante a infância, os hormônios tireoidianos agem para estimular o crescimento ósseo, fazendo com que os condrócitos, osteoblastos e osteoclastos sofram essa indução para que o crescimento se dê de forma correta (SHAHID *et al.*, 2023).

A histologia da tireoide pode ser vista por meio de um encapsulamento através de uma camada de tecido conjuntivo delgada que adentra ao parênquima glandular, fazendo com que ocorra uma subdivisão de unidades lobulares de aspecto irregular (KENHUB, 2023). Cada lóbulo dessa glândula possui um conjunto de folículos, que compõem as unidades estruturais e funcionais da glândula tireoide (KENHUB, 2023). Todo folículo tireoidiano está envolvido por estroma de tecido conjuntivo abundante em capilares fenestrados e vasos linfáticos (KENHUB, 2023). O epitélio folicular é do tipo simples que é constituído por células colunares de característica baixa, em forma de cubo ou escamosas conforme o nível de atuação do folículo (KENHUB, 2023). O epitélio em atividade, as células se tornam cúbicas ou colunares, e quando não estão ativas as células são escamosas (KENHUB, 2023).

O carcinoma tireoidiano é um tumor de aspecto maligno e é a neoplasia mais comum do sistema endócrino hormonal e está relacionado com a existência de diferentes tipos de câncer de tireoide que se manifestam de diferentes células na glândula tireoide (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O câncer da tireoide abrange várias categorias e dentre elas compreende o câncer de tireoide diferenciado, incluindo o papilífero, maligno e que mais afeta os seres humanos (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). A carcinogênese da tireoide implica em três estágios: iniciação, promoção e progressão

(PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). Há vários fatores contribuintes para a patologia que está associada a desdiferenciação das células cancerígenas da tireoide, levando a uma menor capacidade de iodeto e absorção imprópria do iodo (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O metabolismo do iodo é afetado devido a anormalidade por meio dos defeitos na síntese de tireoglobulina, fazendo com que haja o desenvolvimento de células malignas da tireoide (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). Além disso, as iodo proteínas também são fabricadas e liberadas na corrente sanguínea através dos tumores da tireoide e esse mecanismo vai dar continuidade por meio de duas cascatas de sinalização distintas por meio dos genes-alvo: Fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e quinase regulada extracelular (ERK) via MAPK (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). O carcinoma papilífero, a via de sinalização MAP quinase é a principal na célula folicular tireoidiana que influencia na resposta por meio de estímulos variados de fatores de crescimento ou mudança constituída do gene RET, onde ativa a cascata RAF/RAS/RET (PRETE *et al.*, 2020; GRIMM, 2022). A ativação dos efetores ao decorrer da via de sinalização MAPK, está relacionada à transformação maligna da tireoide (KALARANI; SIVAMANI; VEERABATHIRAN, 2023; GARCIA *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi discorrer sobre o processo da carcinogênese que está atrelada ao desenvolvimento do carcinoma papilífero da tireoide de aspecto maligno, através das alterações histopatológicas e biomoleculares, facilitando o entendimento de como essa patologia atinge a população e como é classificada deste modo.

Revisão da Literatura - Carcinoma Papilífero

Câncer da tireóide do tipo papilífero é a neoplasia maligna comum (GIRARDI; BARRA; ZETTLER, 2014). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) esse tipo de câncer está entre os 50 e 80% dos casos, sendo mais prevalentes em mulheres (SBEM, 2021).

O carcinoma papilífero é a neoplasia maligna mais comum da tireoide embora há evidência de que infiltrados linfocíticos focais ou multifocais inespecíficos também podem ocorrer com maior frequência entre casos de CPT, sugira que o tumor possa exercer algum grau de influência no restante da glândula.

Os tumores foram considerados multifocais quando dois ou mais focos foram encontrados em um mesmo lobo da glândula. Foram considerados tumores multicêntricos quando havia presença de mais de um foco tumoral em lobos diferentes da glândula. Câncer da tireoide do tipo papilífero é neoplasia maligna mais comum (GIRARDI; BARRA; ZETTLER, 2014). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) esse tipo de câncer está entre os 50 a 80 % dos casos, sendo mais prevalentes em mulheres (SBEM, 2021). Contudo, a presença de um nódulo na tireoide em homens se torna mais preocupante quando se trata de um caso de malignidade (SOSA; UDELSMAN, 2006). Pacientes com histórico familiar positivo e síndrome de Gardner ou doença de Cowden, são mais propensos a desenvolverem o carcinoma papilífero (SOSA; UDELSMAN, 2006).

O desenvolvimento desse tipo de carcinoma está interligado a mutação de BRAF V600E, que consiste em uma alteração genética com alta prevalência de até 80% encontrada nos tecidos de carcinoma papilífero da tireoide (ULLISSE *et al.*, 2021). Essa alteração genética que ocorre por meio da mutação de BRAF

V600E, culmina em metástases linfonodais, estágio tumoral bem avançado e pior prognóstico, mas que precisa ser mais estudado para elucidar esse estudo sobre esse gene ser o pior para o prognóstico de pacientes com esse tipo de carcinoma (ULLISSE *et al.*, 2021; FIORE; VITTI, 2012).

As mutações regulares do gene BRAF e os rearranjos RET/PTC, estimula a ativação da via de sinalização MAPK e PI3K-AKT, que procede em uma desregulação do crescimento celular e diferenciação (AMMON; RAMOS, 2021). A ativação da via de sinalização MAPK é dita como primordial para o início do desenvolvimento tumoral do carcinoma papilífero da tireoide (CPT) através das mutações pontuais dos genes BRAF e RAS (AMMON; RAMOS, 2021).

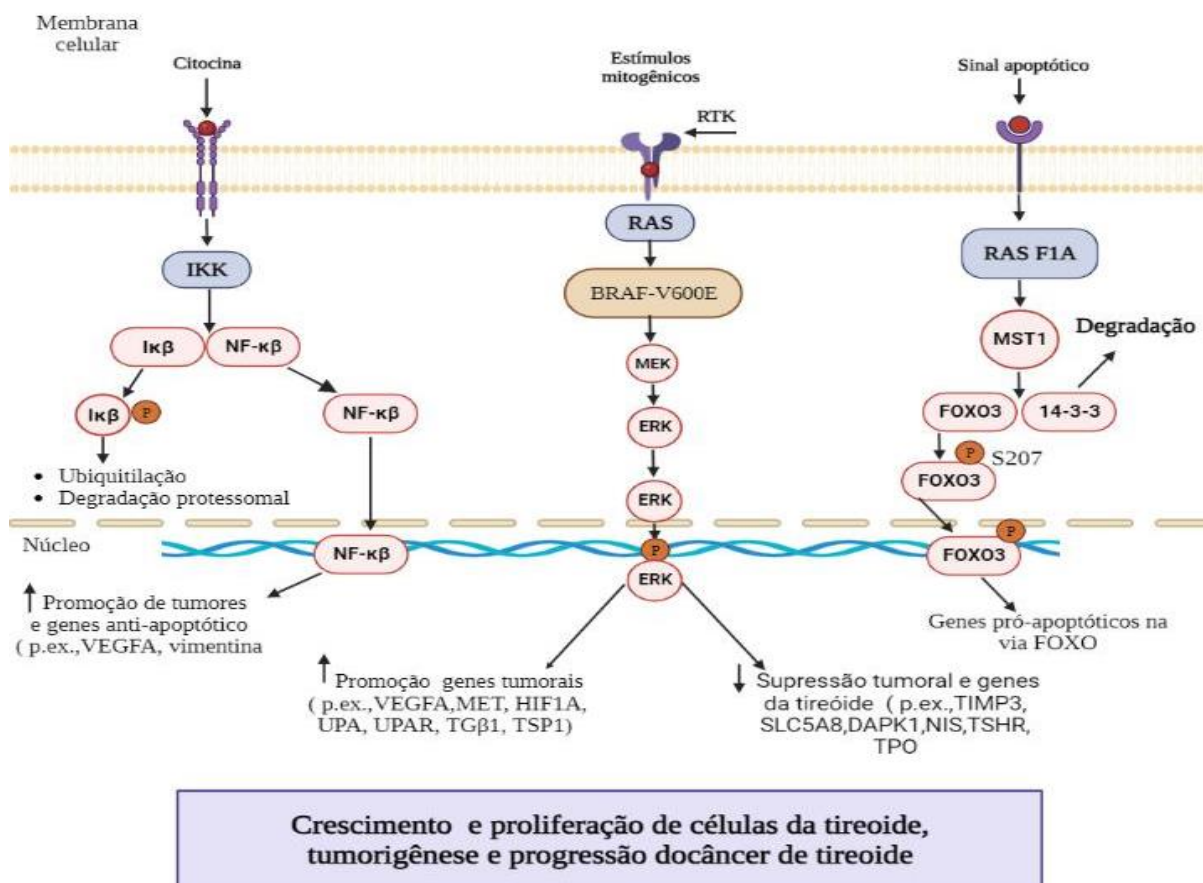
As mutações somáticas que ocorrem nesse tipo de tumor encontram-se no gene BRAF, que

sucedo na transformação da timina por adenina no nucleotídeo 1799 (T1799A), ocasionando em uma substituição da valina por ácido glutâmico no resíduo 600 da proteína (V600E) (AMMON; RAMOS, 2021).

Carcinogênese pela Via de Sinalização MAPK: Aspectos Biomoleculares

A via de sinalização MAPK apresenta um papel amplamente importante na regulação da proliferação e sobrevivência da célula e na oncogênese humana (**Figura 5.1**) (XING, 2013). Esta via é importante pois ela se encontra bem estabelecida na tumorigênese da tireoide, principalmente para câncer papilar de tireoide (PTC) (XING, 2013). Na via MAPK, o câncer da tireoide é guiado por mutações ativadoras, incluindo mutações BRAF e RAS, por RET-PTC (XING, 2013).

Figura 5.1 As vias da MAPK correlacionadas no câncer da tireoide onde ocorre a ativação de tirosina quinase (RTK) na membrana da célula para RAt Sarcoma vírus (RAS), Fibrocarcoma Acelerado Rapidamente (RAF), quinase regulada por sinal extracelular ativada por mitógeno (MEK) e quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK)



Fonte: Adaptado de Xing, 2013 - Criado com BioRender.com

Legenda: MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitógeno; RTK - Receptor Tirosina Quinase; RAS - Virus do Sarcoma de Rato; RAF - Fibrocarcoma Acelerado Rapidamente; MEK - Quinase Regulada por Sinal Extracelular Ativada por Mitógeno; ERK - Quinase Relacionada ao Sinal Extracelular; P - Fosforilação; NF-κB - Fator Nuclear Kappa Beta; IκB - Inibidor Kappa Beta; IKK - Inibidor da Quinase Kappa Beta Quinase; RAS F1A - Membro da família de domínio de associação 1 Vírus do Sarcoma de Rato; STE20 - Estéril 20 se mamífero 1; MST1 - Proteína Estimuladora de Macrófagos 1; FOXO3 - Forkhead Box O3

A tumorigênese da glândula tireóide guiada através da via MAPK envolve uma vasta quantidade de alterações moleculares do tipo secundária que sinergizam e aumentam a atividade oncogênica da via, podendo apresentar hipermetilação e hipometilação em todo o genoma, no qual se desenvolve por meio da metilação aberrante do gene e é característico no câncer da tireoide, sendo assim, essa hipermetilação e hipometilação estão associadas a mudança no gene, no qual são impulsionados pelo BRAF-

V600E, onde qualquer alteração do gene vai estar acoplado ao BRAF-V600E (XING, 2013).

Diante disso, é visto que, pode acontecer regulação positiva de diversas proteínas oncogênicas bem definidas (XING, 2013). Segundo Xing (2013), as quimiocinas também estão incluídas nessa regulação positiva, como: o fator de crescimento endotelial A (VEGFA), MET, fator nuclear-κB (NF-κB), metaloproteinases de matriz (MMPs), proibitina, vimentina, fator 1α induzível por hipóxia (HIF1α), procinética 1

(PROK1), ativador de plasminogênio uroquinase (uPA) e seu receptor (uPAR), fator de crescimento transformador β 1 (TGF β 1) e trombospondina 1 (TSP1). As proteínas citadas anteriormente são amplamente participativas e estabelecidas na tumorigênese humana através de uma diversidade de mecanismos que conduz a proliferação, crescimento, migração e sobrevivência de células tumorais assim como a angiogênese tumoral, invasão e metástase (XING, 2013).

Carcinogênese pela Via de Sinalização PI3K-AKT: Aspectos Biomoleculares

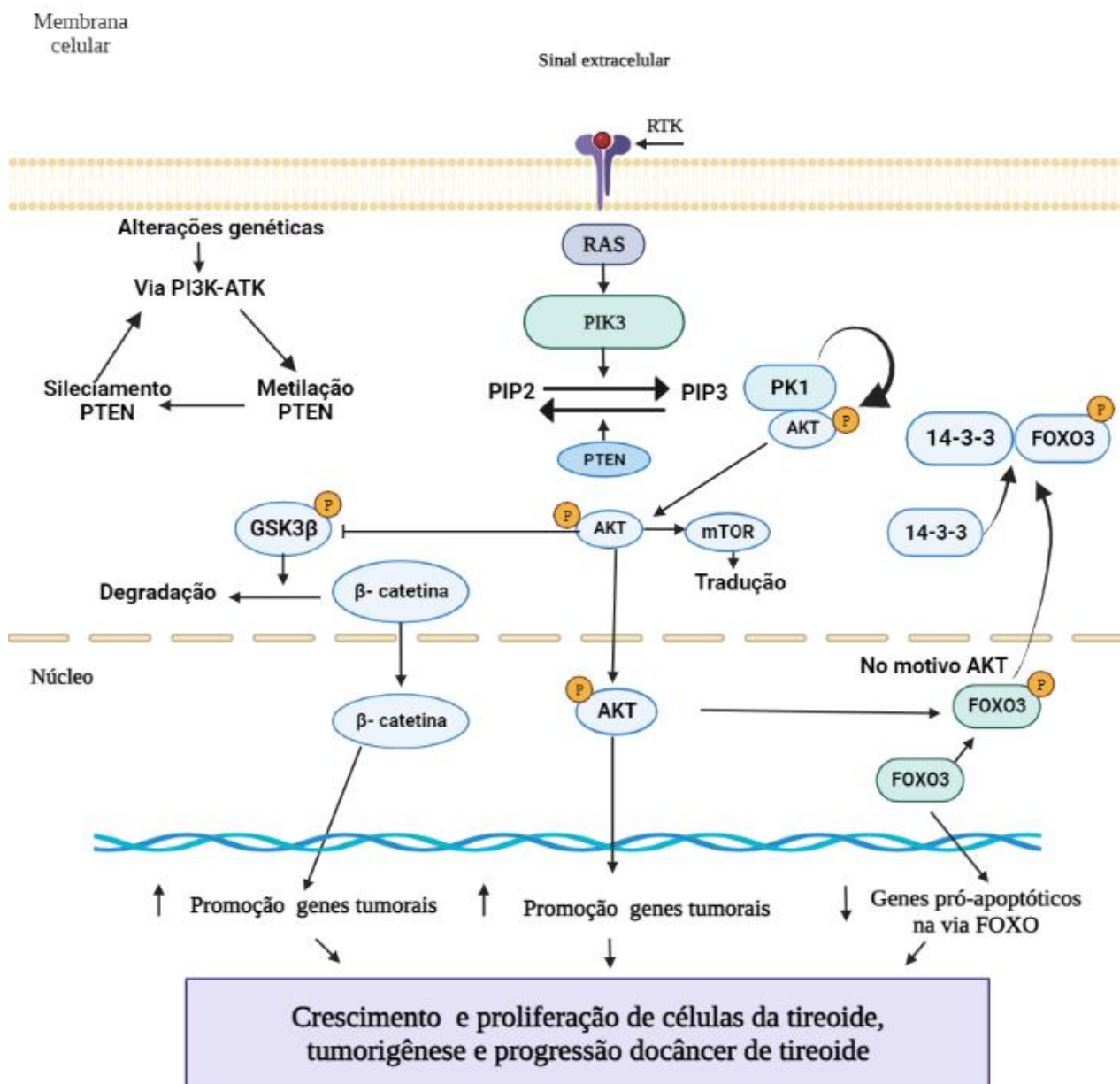
A via de sinalização PI3K-AKT desempenha um papel essencial no processo da carcinogênese da tireoide (XING, 2013). Para evidenciar como essa via tem correlação com a tumorigênese da tireoide, é abordado como a descoberta da síndrome de Cowden está envolvida nesse processo (XING, 2013). Esta síndrome é conhecida também como hamartoma múltiplo, dito como um distúrbio raro, hereditário autossômico, ocasionado através de mutações ou defeitos no gene supressor de tumor *PTEN* (XING, 2013). O gene supressor de tumor homólogo de fosfatase e tensina (*PTEN*), faz a conversão do produto protéico em fosfatidilinositol (3,4,5) - trifosfato (PIP3) em fosfatidilinositol (4,5) - trifosfato (PIP2), atenuando o processo de conversão de PIP2 em PIP3 através de PI3K, sendo assim, finalizando PI3K-sinalização AKT (XING, 2013).

As mutações que são evidenciadas nos genes do carcinoma papilífero estão amplamente

atreladas às mutações que ocorrem em BRAF (SHINOHARA *et al.*, 2007). Além disso, é visto que, a sinalização PI3K/AKT (**Figura 5.2**) é mais proeminente do que se diz respeito a progressão do tumor papilífero da tireóide quando comparada com as mutações em BRAF pois a via PI3K/ AKT sinaliza para RET/PTC devido a capacidade de promover efeitos celulares, migração e proliferação na tireóide, como também em sistemas de células que não sejam do tipo tireoidiana (SHINOHARA *et al.*, 2007). Além disso, vale ressaltar que, o RET (rearranjado durante a transfecção) é dito como um dos marcadores genéticos exclusivos do carcinoma papilífero da tireoide, onde age como um proto oncogene que codifica um receptor de tirosina quinase da membrana celular, engloba uma porção extracelular de ligação ao ligante acompanhada por uma região transmembranar e uma porção intracelular, no qual possui uma porção justamembranar e a porção tirosina quinase (KHAN *et al.*, 2018).

A proteína RET quando passa por um processo de ativação, estimula a proteína quinase ativada através por mitógeno (MAPK) e as vias de sinalização PI3K que levam o crescimento celular, diferenciação, proliferação e sobrevivência celular (KHAN *et al.*, 2018). No carcinoma papilífero ocorre a fusão que o receptor da porção tirosina quinase juntamente com a sequência final 5' de um gene heterólogo por meio de um rearranjo cria-se uma série de oncogenes, incluindo o RET/PTC, que promove o desenvolvimento da carcinogênese (KHAN *et al.*, 2018).

Figura 5.2 O PI3K-AKT e vias relacionadas no câncer de tireoide, onde os receptores de tirosina quinase que estão sobre a membrana celular são ativados por sinais extracelulares, no qual promove a ativação de RAS e por conseguinte a ativação de fosfatidil-inositol 3-quinase



Fonte: Adaptado de Xing, 2013 - Criado com BioRender.com

Legenda: RTK - Receptor Tirosina Quinase; PI3K - Fosfatidil-inositol 3 Quinase; RAS - Virus do Sarcoma de Rato; PIP2 Fosfatidilinositol (4,5) Bifosfato; PIP3 – Fosfatidilinositol (3,4,5) Trifosfato; PI3K-AKT - via de sinalização Fosfatidil-Inositol 3 Quinase- Proteína Quinase B; GSK3β - Glicogênio Sintase Quinase 3β; FOXO3 - Forkhead Box O3; FOXO - Forkhead Box, class O; PTEN - Homólogo de Fosfatase e Tensina

Aspectos Histopatológicos do Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero da tireoide (CTP) apresenta uma cor pálida, aspecto firme, eventualmente com a presença de calcificação

(SOSA; UDELSMAN,2006). Os tumores nesse tipo de carcinoma são ditos como multifocais, com frequência são localizados de maneira bilateral (SOSA; UDELSMAN,2006). Quando

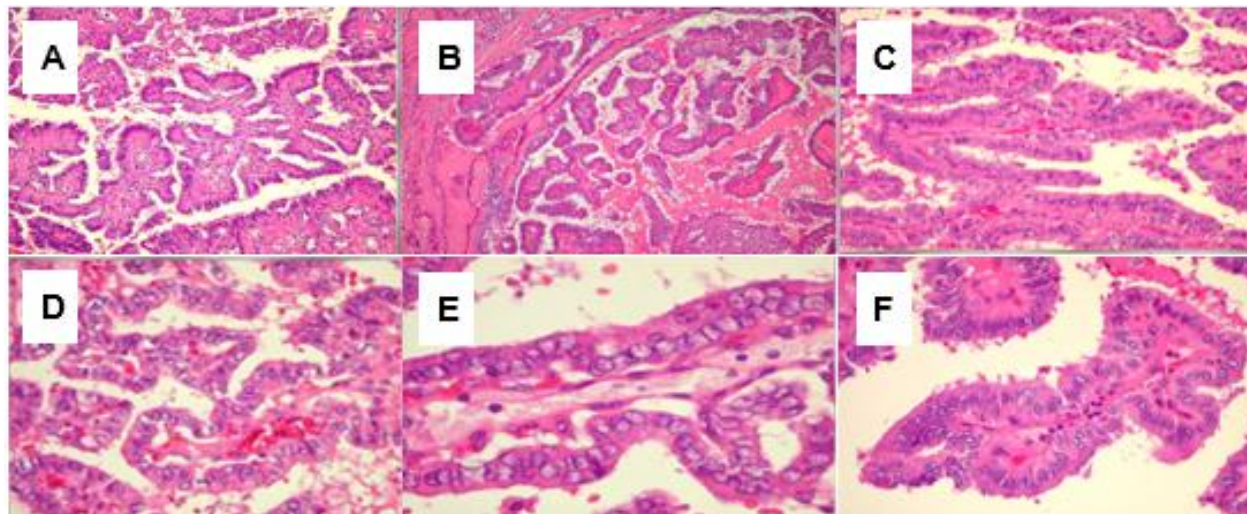
visto microscopicamente, o tumor é definido como maligno e evidentemente apresenta diferenciação celular folicular, apresenta a formação de papilas também podendo levar alterações nucleares particulares (SOSA; UDELSMAN, 2006).

O CTP tem constantemente o predomínio de estruturas papilares com trama fibrovascular no núcleo; sulcos nucleares; as membranas dos núcleos visivelmente delineados; citoplasma com eosinofilia intranuclear; sobreposição do núcleo (SOSA; UDELSMAN, 2006). Pode encontrar uma permeação linfática, fibrose do tipo proeminente e que tem um envolvimento difuso de um ou dos dois lobos da tireoide.

As células tumorais do CTP são caracterizadas também por papilas bem formadas cobertas por células hipocoradas sendo duas vezes mais altas do que a largura (SOSA; UDELSMAN, 2006). É persistente a aparição de células colunares com estratificação nuclear e que são consideradas agressivas (SOSA; UDELSMAN, 2006).

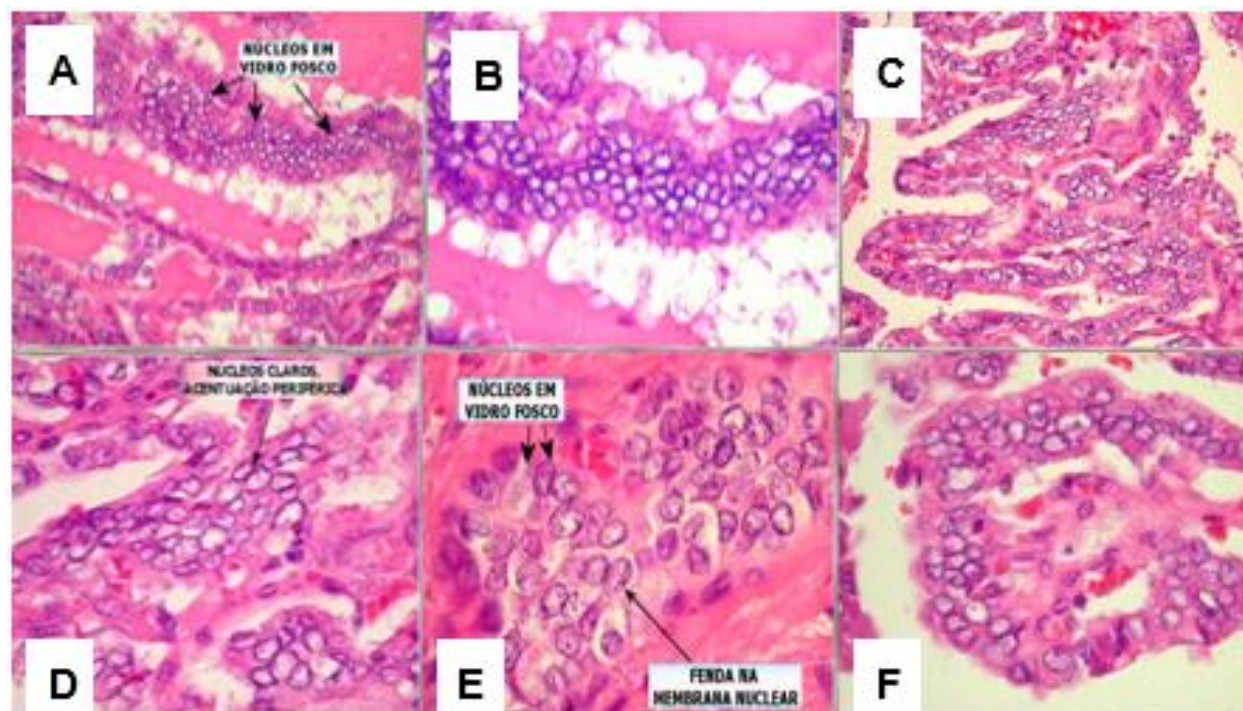
A seguir, as figuras ilustram como se apresenta a arquitetura histológica do Carcinoma papilífero e as principais alterações histopatológicas mais evidentes que acometem o funcionamento celular da glândula tireoide (**Figura 5.3 a 5.7**).

Figura 5.3 Arranjos celulares e arquitetura do CTP, no qual as células apresentam a tendência a dispor-se no meio dos eixos conjuntivo-vasculares do tipo ramificado, criando papilas. A morfologia das células são cubóides ou colunares baixas



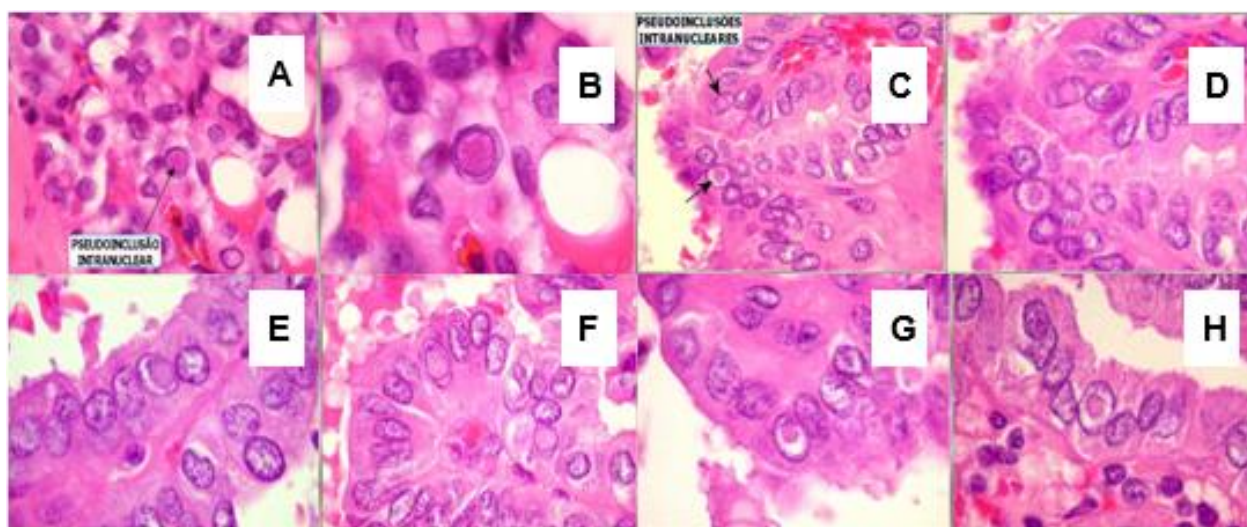
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.4 Alterações nucleares na histopatologia do CPT, onde os núcleos são de aspecto claro ou dito como vidro fosco. A cromatina é delgada e constantemente dispersa, o que proporciona ao núcleo a característica do tipo clara e homogênea, como mostrado na figura a, b, c, d, e f. Na imagem o, p, q, r, as fendas na membrana nuclear



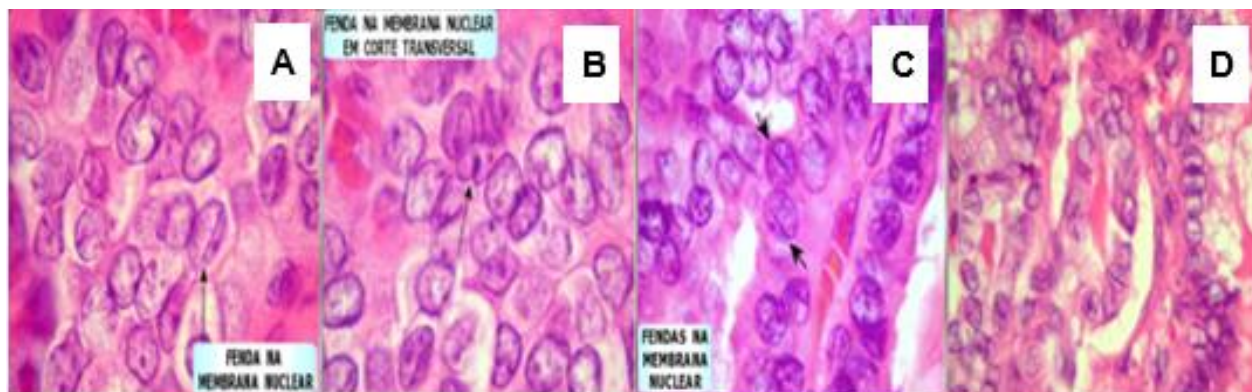
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.5 Presença de pseudoinclusões intranucleares resultantes de invaginações da membrana nuclear incluindo o citoplasma



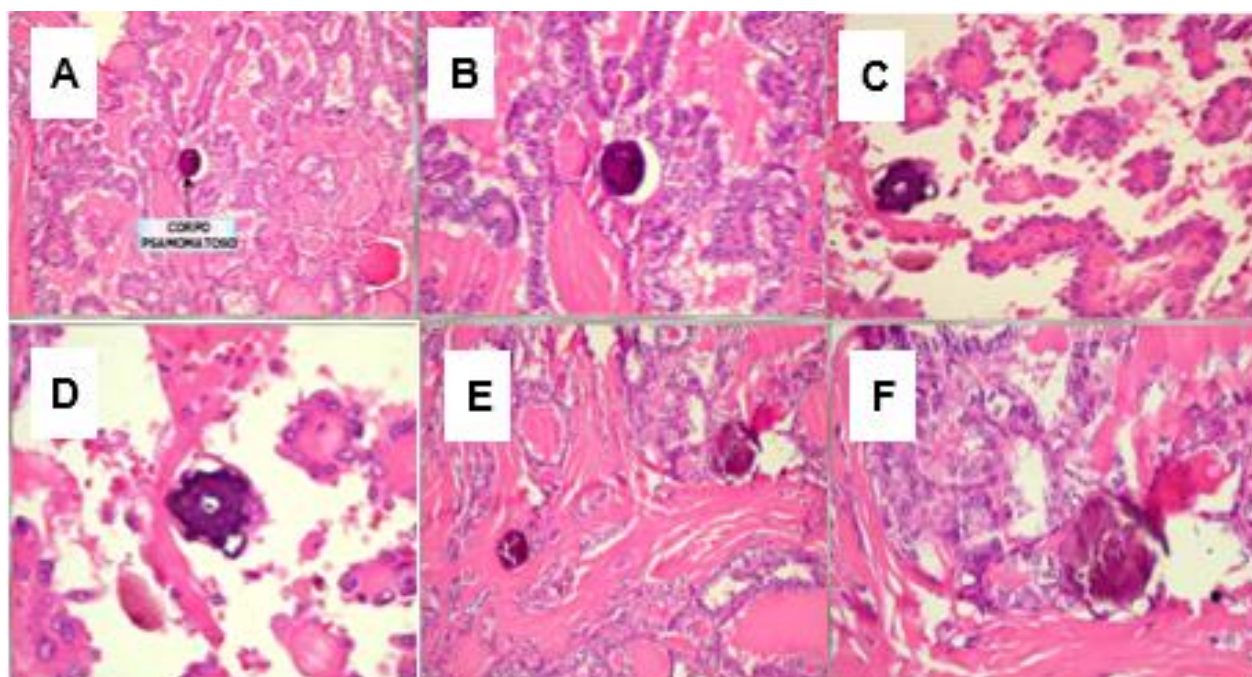
Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.6 As fendas na membrana nuclear são dobras que propõem uma fenda no núcleo, tendo um aspecto de grão de café



Fonte: Anatpat- UNICAMP

Figura 5.7 Os corpos psamomatosos são calcificações corpusculares com lamelas concêntricas, achadas nos eixos conjuntivos das papilas



Fonte: Anatpat- UNICAMP

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura. As informações foram obtidas por meio de pesquisas online, levando em conta o mecanismo de desenvolvimento do carcinoma por meio das vias de sinalização celular, como esse tipo de tumor apresenta os aspectos biomoleculares e histopatológicos bem evidentes por meio das análises

a nível celular e histológico pelo atlas de histologia.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: Scielo, PubMed, Google Scholar, SBEM e Kenhub. Foram utilizados os descritores: câncer papilífero de tireoide; tireoide; aspectos histopatológicos do carcinoma

papilífero; carcinogênese do carcinoma papilífero; aspectos biomoleculares do carcinoma papilífero; aspectos histopatológicos do carcinoma papilífero. Desta busca foram encontrados 14 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção e dois sites online no idioma português para uma elaboração mais sucinta do texto.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês (1) e português (1); publicados no período de 2006 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura é mostrado como o desenvolvimento do CPT é proveniente da mutação do gene BRAFV600E, considerada a alteração genética com maior prevalência, resultando em cerca de 80% das pessoas que são acometidas (ULISSE *et al.*, 2021). Os estudos relataram uma grande associação entre a mutação de BRAFV600E e recidivas do CPT, que abrange a presença de metástases nos linfonodos, estágio avançado do tumor e dito como o pior gene para o prognóstico desse tipo de carcinoma (ULISSE *et al.*, 2021).

Xing e sua equipe de trabalho desenvolveram um amplo estudo multicêntrico com cerca de 2.000 pacientes, no qual foi visto um valor de prognóstico independente da análise da mu-

tação de BRAFV600E para as recorrências tumorais do CPT em pacientes com estadiamento patológico baixo, O TNM, no caso (ULISSE *et al.*, 2021). Contudo, é frisado que só apenas o uso do gene para a realização do prognóstico do CPT não é suficientemente favorável, já que foi revelado que um número considerável de pacientes com o carcinoma estariam enfrentando o risco de super tratamento ou subtratamento (ULISSE *et al.*, 2021). Assim, o gene unicamente por si só não deveria ser utilizado independente, mas que deveria ocorrer a presença de outros fatores contribuintes para o prognóstico (ULISSE *et al.*, 2021).

Mesmo que boa parte dos casos de CPT apresentam um prognóstico ótimo de sobrevida de 10 anos, com percentual de mais de 90% dos afetados, mas as taxas relatadas de recorrência da doença são bastantes elevadas, acontecendo em 25-35% dos pacientes (AMMON; RAMOS, 2021). Diante disso, Liu *et al.* concretizaram um metanálise de 63 estudos, abrangendo um total de 20.764 pacientes, para avaliar as associações ocorridas entre a mutação do gene BRAFV600E e características clínico -patológico destrutivas e fatores de pior prognóstico no CPT (AMMON; RAMOS, 2021). O estudo da metanálise mostrou que a mutação no gene BRAFV600E elevou o risco de extensão extra-tireoidiana (EET) em 2,04 vezes e aumentou também o risco de metástase de linfonodo em 1,45 vezes (AMMON; RAMOS, 2021). A persistência e recorrência do tumor foi duplicada em quesito de pacientes com mutação BRAFV600E, mas além disso, os pacientes portadores de CPT com mutação BRAFV600E mostraram a taxa de mortalidade 4.61 vezes maior quando comparado como os casos sem a presença de mutação do gene BRAFV600E (AMMON; RAMOS, 2021).

Como citado anteriormente, o uso do unicamente gene BRAFV600E não resulta em bons prognósticos, já que é evidente avaliar o quanto esse tipo de carcinoma pode se encontrar avançado quando só esse tipo de gene é utilizado. Segundo Prete *et al.*, relata que RET/PTC é dito como um prognóstico favorável, já que sua expressão está mais amplamente vista em casos de carcinoma avançado.

Ammon & Ramos, relatam que as mutações do gene BRAFV600E e os rearranjos RET/PTC, ambos em conjuntos estabelecem a estimulação que repercute na ativação das vias de sinalização MAPK e PI3K-AKT, que promove uma análise mais crítica da desregulação do crescimento celular e diferenciação, possibilitando como avaliar o prognóstico do paciente, pois essas vias podem ser facilmente analisadas pois o desenvolvimento do tumor depende da ativação de ambas as vias. A detecção do RET/PTC é de fato um bom contribuinte para o prognóstico e na evolução do paciente, em especial quando os pacientes são destinados ao pré-operatório para a retirada dos nódulos tireoidianos (ROMEI; ELISEI, 2012).

Novos estudos estão incluindo o uso de miRNAs circulantes como uma alternativa bastante valiosa e adotada como uma fonte de monitoramento em tempo real do tumor da tireoide, por causa da alta estabilidade que tais apresentam em fluídos biológicos e a especificidade de tecido (PRETE *et al.*, 2020). Contudo, é preciso mais estudos e aprimoramentos das técnicas científicas para aprimorar os benefícios que esse novo avanço com os genes podem contribuir para o prognóstico do paciente com CPT (PRETE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A compreensão da patogênese do carcinoma papilífero da tireoide tem sido amplamente explicado para evidenciar como essa elucidação é extremamente importante para aprimorar o entendimento de como esse tumor se desenvolve por vias de sinalização celular como MAPK e PI3K-AKT, no qual constituem um mecanismo oncogênico e contribui para o desenvolvimento da progressão do câncer. Sendo assim, o vasto entendimento desse tipo de tumor proporciona novas perspectivas de prognóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMON, J.L.V & RAMOS, H.E. Mutação no gene BRAF em carcinoma diferenciado de tireoide avançado: um relato de caso. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 20, n. 3, p. 476-479, set./dez. 2021.

FIORE, E. & VITTI, P. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, v.97, n. 4, p.1134-1145, april 2012.

GRIMM, D. Recent Advances in Thyroid Cancer Research. *International Journal of Molecular Sciences*, v.23, p. 4631, 2022.

KHAN, M.S. *et al.* RET/PTC Gene Rearrangements in Thyroid Carcinogenesis: Assessment and Clinico-Pathological Correlations. *Pathology & Oncology*, v.26, p.507-513, 2020.

PRETE *et al.* Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, v.11, 13 march 2020.

ROMEI, C. & ELISEI, R. RET/PTC translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, v.3, 11 april 2012.

RASHEED, M.R.H. & XU, B. Molecular Alterations in Thyroid Carcinoma. *Surgical Pathology Clinics*, v.12, n.4, p.921-930, december 2020.

SOSA, J.A.S. & UDELSMAN, R. Papillary Thyroid Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v.15, p.585-601, 2006.

SHINOHARA, M. *et al.* Minireview: AKT in Thyroid Tumorigenesis and Progression. *Endocrinology*, v.148, n.3, p.942-947, march 2007.

SALVATORE, U. *et al.* Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers*, v. 13, n. 5567, 2021.

XING, M. *et al.* Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nature Reviews Cancer*, v.13, n.3, p.184-199, march 2013.

KENHUB. Glândula tireoide. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/glandula-tireoide>. Acesso em: 16 jul. 2023.

SBEM-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <https://www.tireoide.org.br/cancer-papilifero-da-tireoide>. Acesso em: 16 jul. 2023.

ANATPAT-UNICAMP. Carcinoma Papilífero da tireoide. Disponível em: <https://anatpat.unicamp.br/lamendo14.html>. Acesso em: 16 jul. 2023.

Capítulo 6

Tireoidite de Hashimoto

GABRIEL CALMON PARREIRA DE SOUZA ARRAES¹

LÍGIA BAUER OLIVEIRA²

EDUARDA GUEDES NARCISO¹

YASSER MATHEWS NADAF CANNO¹

CECÍLIA CALMON PARREIRA DE SOUZA ARRAES³

TAMMIRESS BRAZ KOCH²

ANA TERRA DUETI MARTINS VILA²

ANA BEATRIZ LUSTOSA NASCIMENTO²

DARA DE PAULA RODRIGUES¹

RAFAEL OLIVEIRA VAZ¹

LETÍCIA AKEMI SEWO DE PINHO²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso.

2. Médica – Graduação pela Universidade Federal de Mato Grosso.

3. Discente – Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Palavras Chave Doença de Hashimoto; Hipotireoidismo; Tireoidite Autoimune



10.1090/978-65-6029-025-9.6

INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) ocorre devido a uma interação multifatorial, envolvendo causas genéticas e fatores ambientais, que culminam em um aumento difuso da glândula, que pode ou não levar à formação de um bócio, e processo de destruição de células da tireoide por uma reação autoimune de infiltrado linfocítico, com sequente reação fibrótica e perda de funcionalidade glandular (TORRES *et al.*, 2023; DE CARVALHO *et al.*, 2022; DAVIES, 2022).

A TH é a principal causa de hipotireoidismo primário, porém pode cursar com um período inicial de sintomas característicos de hipertireoidismo pela grande liberação de hormônios tireoidianos, bem como os pacientes podem se apresentar assintomáticos no momento do diagnóstico (TORRES *et al.*, 2023). Sua prevalência é marcante no sexo feminino, principalmente no intervalo entre 30 e 50 anos de idade, mas também pode acometer a faixa etária pediátrica (TORRES *et al.*, 2023; DE CARVALHO *et al.*, 2022).

A ocorrência dessa doença pode vir associada a outras manifestações autoimunes, dentre elas o diabetes mellitus e a Doença de Addison, quadro conhecido como Síndrome de Insuficiência Poliglandular tipo 2 (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Para seu diagnóstico, podem ser analisadas características clínicas, que envolvem sintomas inespecíficos e variados; critérios laboratoriais e parâmetros ultrassonográficos (TORRES *et al.*, 2023; DE CARVALHO *et al.*, 2022). Ao longo do tratamento dessa patologia, muitos pacientes obtêm boa resposta com a reposição hormonal sintética, tratamento essa que pode ter uma duração variável, o que é definido através de controle laboratorial periódico (TORRES *et al.*, 2023). Ademais, menor é a

porcentagem dos casos que necessitam evoluir com tratamento cirúrgico para controle da comorbidade (DE CARVALHO *et al.*, 2022). De qualquer forma, o controle da TH é de extrema importância para prevenir complicações cardiovasculares, distúrbios cognitivos, distúrbios materno-fetais, entre outras consequências (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Diante disso, o objetivo primário deste estudo foi a análise minuciosa das características científicas da doença Tireoidite de Hashimoto, levando em consideração sua epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, explorando também possíveis diagnósticos diferenciais para o quadro de hipotireoidismo.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão narrativa no período de junho a julho de 2023, por meio do estudo de livros de endocrinologia e pesquisa de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas PubMed, SCIELO e UpToDate. Foram utilizados os descritores: Doença de Hashimoto; Hipotireoidismo; Tireoidite Autoimune.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; artigos que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos de pesquisas originais, relatos de caso ou revisão; e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo; artigos que não abordassem diretamente a proposta estudada; e artigos que não atendessem aos demais critérios de inclusão.

Os artigos e livros selecionados para estudo, foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando epidemiologia, análise da fisiopatologia da Tireoidite de Hashi-

moto bem como de outras causas de hipotireoidismo, fisiopatologia e quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A Tireoidite Crônica Autoimune, também conhecida como Tireoidite de Hashimoto, é uma patologia que acomete até 10% da população mundial, sendo a etiologia mais comum de hipotireoidismo, em todas as faixas etárias, em localidades sem deficiência de iodo (ROSS, 2022; DAVIES, 2022; SZELIGA *et al.*, 2002).

Dentre a população com o diagnóstico de TH, nota-se uma prevalência aumentada em mulheres (DAVIES, 2022). Em gestantes, a presença de autoanticorpos como o antitireoperoxidase (anti-TPO) associa-se com risco de complicações, como o aumento de duas a três vezes de aborto espontâneo e de duas vezes de parto prematuro (ROSS, 2023).

É possível observar ainda o aumento da prevalência da TH com a progressão da idade, visto que possui prevalência em crianças e adolescentes de 0,1 a 1% e presença de anti-TPO, em elevadas doses, em 5% dos adultos e em 15% de mulheres idosas (SZELIGA *et al.*, 2002; ROSS, 2022).

Além disso, nota-se estreita relação familiar, expressa pela recorrência entre irmãos maior que 20 e concordância em gêmeos mono-zigóticos entre 30 e 60 por cento (DAVIES, 2022).

Fisiopatologia

A patogênese da TH ainda não é totalmente compreendida, assim como das outras doenças autoimunes. Sabe-se, no entanto, que a confluência de fatores genéticos e ambientais podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença (SOARES & VAISMAN, 2001).

Alguns fatores externos foram relacionados ao desenvolvimento da patologia, como é o caso da suplementação de iodo, que aumenta a ocorrência de infiltração linfocitária na tireoide em três vezes em regiões onde há carência de iodo. Nessas áreas, a dosagem sérica de anticorpos antitireoidianos ultrapassa 40% em cinco anos. A depleção de iodo funcionaria como um mecanismo protetor, já a sua reposição leva a reações oxidativas que culminam em lesão celular (SOARES & VAISMAN, 2001).

Alguns medicamentos, como o Lítio e a amiodarona, também foram associados, facilitando o desenvolvimento da autoimunidade em pacientes predispostos. Agentes infecciosos também podem ter lugar na fisiopatologia da doença, sendo os mais envolvidos: o vírus da rubéola congênita, o HTLV-1, a *Yersinia enterocolitica*, dentre outros (SOARES & VAISMAN, 2001).

A predisposição genética da doença foi comprovada utilizando estudos familiares, que comprovaram a presença de anticorpos antitireoidianos em diversos membros das famílias de pacientes portadores da TH, além da alta prevalência entre gêmeos. Anormalidades cromossômicas também estão envolvidas, já que 30% dos pacientes com Síndrome de Turner desenvolvem hipotireoidismo (clínico ou subclínico), relação que no caso da Síndrome de Down é de 50% nos pacientes mais de 40 anos (SOARES & VAISMAN, 2001).

No final, ao que tudo indica, a autoimunidade tireoidiana tem como início um evento inflamatório primário, ao qual se segue uma resposta imune reativa em indivíduos geneticamente susceptíveis, levando à exposição e ao ataque de determinados autoantígenos tireoidianos. A tireoglobulina (TG), a peroxidase tireoidiana (TPO), o receptor da tireotropina (R-TSH) e o cotransportador de sódio-iodeto são

os principais autoantígenos envolvidos (SOARES & VAISMAN, 2001).

Outro mecanismo associado ao desenvolvimento da doença é a infiltração difusa e crônica de células linfocitárias (linfócitos T *helper* e linfócitos B) no parênquima tireoidiano, levando a fibrose e, conseqüentemente, perda de função da glândula (FERRARI *et al.*, 2021).

Alteração da Função Tireoidiana

A normalidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ocorre através de *feedbacks*. O hipotálamo é responsável pela liberação do hormônio TRH, que atua na hipófise em associação com a somatostatina, estimulando a liberação do hormônio TSH (FERRARI *et al.*, 2021). Esse, por sua vez, atua na tireoide estimulando a liberação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4). Alterações no eixo ou na glândula são responsáveis pelo surgimento das doenças relacionadas à tireoide (ROBETS & LADENSON, 2004; CHIOVATO *et al.*, 2019).

O hipotireoidismo clínico indica um déficit generalizado nas ações dos hormônios tireoidianos (ROBETS & LADENSON, 2004). Alguns efeitos fisiológicos importantes associados a esses hormônios são a regulação e modulação da calorigênese (temperatura corporal), consumo de oxigênio na maioria dos tecidos, transporte de íons e efeitos específicos em certos órgãos (ROBETS & LADENSON, 2004).

Outro mecanismo associado à tireoide é a ação da tiroxina e sua conversão. Ela é convertida, por monodesiodação do anel externo, em triiodotironina no citoplasma e no núcleo dos tecidos. Essa ligação ocorre mediada por receptores. A interação da triiodotironina com seu receptor induz a ligação de cofatores de proteínas acessórias que ativam ou reprimem a transcrição de um gene específico (ROBETS & LADENSON, 2004; FERRARI *et al.*, 2021).

Com base nesse modelo, algumas manifestações clínicas do hipotireoidismo são compreendidas em nível molecular. Por exemplo, a falha em estimular o gene do hormônio do crescimento ocasionando a baixa estatura ou déficit na expressão do gene do receptor de LDL no fígado causando hipercolesterolemia ou diminuição da expressão de ATPase do retículo sarcoplasmático miocárdico aumentando o risco cardiovascular (ROBETS & LADENSON, 2004; CHIOVATO *et al.*, 2019).

Em conclusão, destacamos a importância dos *feedbacks* no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide para a regulação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4). As alterações nesse eixo ou na glândula podem levar ao surgimento de doenças relacionadas à tireoide, como o hipotireoidismo clínico. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nas manifestações clínicas do hipotireoidismo ajuda a identificar os impactos nos processos fisiológicos, como a modulação da temperatura corporal e o metabolismo energético em diversos tecidos (ROBETS & LADENSON, 2004).

Quadro Clínico

As manifestações clínicas do hipotireoidismo decorrem tanto da desaceleração dos processos metabólicos do corpo humano devido a deficiência do hormônio tireoidiano, quanto pelo depósito de glicosaminoglicanos presentes da matriz nos interstícios dos tecidos corporais. Como manifestações sistêmicas a doença cursa com fadiga, sonolência, intolerância ao frio e ganho ponderal (KÖHLER & SPITZWEG, 2021).

Além disso, alterações hematológicas e cardiovasculares são frequentes, podendo ocorrer anemia hipoproliferativa normocrômica e normocítica devido a diminuição da produção eritrocitária e diminuição do débito cardíaco se-

cundário a redução da contratilidade e frequências cardíacas, hipertensão devido ao aumento da resistência vascular periférica com aumento principalmente da pressão diastólica (STABOULI *et al.*, 2010).

As principais alterações de pele e fâneros são palidez cutânea, redução da sudorese, queda capilar e unhas quebradiças. O sistema respiratório também é afetado resultando em sintomas como falta de ar ao esforço e redução da capacidade de exercício com redução da resposta pulmonar a situações de hipóxia e hipercapnia. O principal sintoma gastrointestinal é a constipação intestinal secundária a redução da motilidade intestinal (CHAKER, L. *et al.*, 2017).

Em mulheres em idade fértil alterações do ciclo menstrual são frequentes podendo ocorrer tanto oligomenorreia ou amenorreia quanto hipermenorreia. Já no sexo masculino, alterações da libido, disfunção erétil e ejaculação retardada são frequentes. Quadros graves de hipotireoidismo podem se manifestar com coma mixedematoso caracterizado por anasarca, hipotermia, hipercapnia e estado de coma, normalmente o quadro é antecedido por algum estressor como infecções, exposição ao frio ou trauma (KÖHLER & SPITZWEG, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico da TH deve incluir um quadro clínico suspeito e exames laboratoriais como o TSH, T4 livre e anti-TPO. O TSH, apresenta-se como o marcador da atividade hipofisária e este pode sofrer várias oscilações dependendo do estágio da doença. Na fase inicial teremos alta destruição celular na glândula tireoidiana e liberação elevada de T4 livre na corrente sanguínea, que por *feedback* negativo inibe a hipófise causando assim a queda do TSH basal. Nas fases mais avançadas da doença a quantidade hormonal de T4 livre é reduzida

drasticamente, gerando *feedback* positivo na hipófise e assim elevando os valores séricos do TSH. Esse é o estágio onde ocorre o diagnóstico normalmente (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Existem outras condições que podem causar o aumento do TSH que devem ser levadas em consideração como a obesidade, o tabagismo e o envelhecimento. Os pacientes a partir dos 70 a 89 anos podem apresentar níveis maiores fisiológicos de TSH, o que pode levar a falsos diagnósticos de hipotireoidismo subclínico (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Após a dosagem inicial de rastreio de TSH e T4 livre, que constatarem o hipotireoidismo, é feita a investigação do anti-TPO e anti-TG (menos frequente). O anti-TPO é o anticorpo que destrói a enzima tireoperoxidase, enquanto o anti-TG é o anticorpo que destrói a proteína tireoglobulina, precursora dos hormônios tireoidianos (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

Além da dosagem hormonal, a realização da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é uma ferramenta útil para o diagnóstico de TH, mais utilizada em casos de presença de nódulos discretos observados no exame de palpação da glândula tireoidiana (DE CARVALHO *et al.*, 2022).

O diagnóstico da TH confirmado é composto pelo hipotireoidismo diagnosticado com quadro clínico e dosagens de TSH e T4 livre coerentes, acompanhados de um anti-TPO ou anti-TG positivos no soro (DE CARVALHO *et al.*, 2022)

O diagnóstico precoce é de grande importância pelo fato de que doenças como, o linfoma da tireoide e o carcinoma papilífero da tireoide podem estar associados com a TH (TORRES *et al.*, 2023).

Diagnósticos diferenciais

Outras patologias podem ter como consequência o hipotireoidismo, entre elas pode-se elencar:

Hipotireoidismo Congênito

A deficiência de iodo é a causa mais comum de hipotireoidismo congênito em regiões onde ainda ocorre essa restrição. Nessas crianças ocorre uma agenesia ou disgenesia da glândula da tireoide na maioria dos casos, contudo, existe alguns casos no qual a glândula se faz presente, entretanto, ocorre um erro na produção dos hormônios (ROBETS & LADENSON, 2004; CHIOVATO *et al.*, 2019).

O principal mecanismo relacionado a esses defeitos está relacionado ao componente genético. O Gene PAX8 não é expresso corretamente alterando os fatores de transcrição da tireoide (TITF1) e 2 (FOXE1) levando a agenesia. Além disso, existem duas outras entidades importantes. O pseudo-hipoparatiroidismo associada a mutação do gene Gsx e a transmissão transplacentária de anticorpos inibitórios, associados a doença autoimune materna. Outras causas de hipotireoidismo congênito são menos comuns e suas fisiopatologias ainda permanecem totalmente incompreendidas (ROBETS & LADENSON, 2004).

Hipotireoidismo Primário Adquirido

O hipotireoidismo primário adquirido também pode resultar de lesão tireoidiana anterior por cirurgia ou irradiação, terapia com iodo radioativo para tireotoxicose, exposição ambiental acidental a iodo radioativo e uso experimental de imunoglobulinas radio iodadas (SKLAR *et al.*, 2000). A hemocromatose também pode causar hipotireoidismo através da infiltração de ferro na glândula. Além disso, vários medicamentos podem causar hipotireoidismo, interferindo na produção de hormônio tireoidiano ou provocando autoimunidade tireoidianos. Devemos ter um olhar especial para aqueles com

iodo em sua composição, da mesma forma paciente em uso do lítio também apresentam alterações. Além de outras medicações (ROBETS & LADENSON, 2004).

Hipotireoidismo Primário Transitório

Temos duas condições inflamatórias, tireoidite subaguda (também chamada de tireoidite de Quervain) e tireoidite linfocítica (também chamada de tireoidite indolor, silenciosa e pós-parto). Em ambos os distúrbios, o hipotireoidismo com duração de 2 a 8 semanas geralmente (ROBETS & LADENSON, 2004).

Hipotireoidismo Central (secundário)

Temos a presença de subprodução do TSH, por comprometimento da glândula hipófise. Podemos ter doenças que interferem na produção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo ou em sua liberação pelo pedúnculo hipofisário, ou na produção hipofisária de tireotrofina (ROBETS & LADENSON, 2004). A principal causa está relacionada a presença de adenomas ou radioterapia/quimioterapia. Outra entidade associada é o trauma de crânio com comprometimento da haste hipofisária, esse sendo menos comum (ROBETS & LADENSON, 2004; FERRARI *et al.*, 2021).

Tratamento

O tratamento da TH é sintomático, com a meta de manter os níveis de TSH abaixo da metade do valor referencial, além de controle possíveis quadros de hipotireoidismo, sendo realizado com a reposição de T4 livre sintético (levotiroxina), em geral com doses por volta de 1,5-1,8 microgramas por quilo (MELMED *et al.*, 2020). A resposta ao tratamento é mais expressiva em quadros iniciais da doença, provavelmente devido à fibrose tireoidiana de pacientes com doença autoimune de longa duração (MELMED *et al.*, 2020).

Aconselha-se o rastreo para deficiência de vitamina D e outros nutrientes, com reposição conforme o necessário, devido à elevada correlação entre a desnutrição e/ou ingestão inadequada e maiores níveis de anticorpos antitireoidianos circulantes (RALLI *et al.*, 2020; IHNATOWICZ *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2022). Melhorar estes aspectos pode otimizar a resposta ao tratamento medicamentoso destes pacientes (JIANG *et al.*, 2022).

O tratamento cirúrgico é reservado para casos com bócio persistente, com compressão de estruturas adjacentes ou presença de nódulos suspeitos de degeneração maligna (MELMED *et al.*, 2020; RALLI *et al.*, 2020). Porém, a tireoidectomia em paciente com tireoidite de Hashimoto está relacionada com maior número de complicações quando comparada com outros distúrbios tireoidianos (RALLI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a relevância epidemiológica da Tireoidite de Hashimoto (TH) como principal causa de hipotireoidismo primário que acomete até 10% da população mundial. O controle da TH é de extrema importância para prevenir complicações cardiovasculares, desordens cognitivas, distúrbios materno-fetais como abortamento e parto prematuro, prejuízo ao desenvolvimento na faixa etária pediátrica, entre outras consequências. Dessa forma, a fisiopatologia da doença deve ser amplamente estudada, buscando novas formas de prevenção e tratamento.

Apesar da terapêutica atualmente disponível ser, de modo geral, sintomática, diferenciar a TH das demais causas de hipotireoidismo pode trazer lucidez para conduta adequada e investigação não só de outras doenças autoimunes como também linfoma e carcinoma de tireoide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAKER, L. *et al.* Hypothyroidism. *Lancet*, v. 390, n. 10101, p. 1550-1562, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- CHIOVATO, L. *et al.* Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*, v. 36, suppl. 2, p. 47-58, 2019. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
- DAVIES, T.F. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). UpToDate®, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis/>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- DE CARVALHO, I.L. *et al.* Tireoidite de Hashimoto como etiologia prevalente de hipotireoidismo primário: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 7, p. 52525-52536, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n7-255.
- FERRARI, S. M. *et al.* Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.750380.
- IHNATOWICZ, P. *et al.* The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*, v. 27, n. 2, p. 184-193, 2020. doi: 10.26444/aaem/112331.
- JIANG, H. *et al.* Effects of vitamin D treatment on thyroid function and autoimmunity markers in patients with Hashimoto's thyroiditis-A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*, v. 47, n. 6, p. 767-775, 2022. doi: 10.1111/jcpt.13605.
- KÖHLER, V.F. & SPITZWEG, C. [Hypothyroidism]. *MMW Fortschritte der Medizin*, v. 163, n. 17, p. 44-49, 2021. doi: 10.1007/s15006-021-0264-2.
- MELMED, S. *et al.* Williams textbook of endocrinology. 14. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
- RALLI, M. *et al.* Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, v. 19, n. 10, p. 102649, 2020. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
- ROBERTS, C.G.P. & LADENSON P.W. Hypothyroidism. *Lancet*, v. 363, n. 9411, p. 793-803, 2004. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15696-1.
- ROSS, D.S. Disorders that cause hypothyroidism UpToDate®, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/disorders-that-cause-hypothyroidism?search=tireoidite%20de%20hashimoto%20&source=search_result&selectedTitle=2~120&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 31 jul. 2023.
- ROSS, D.S. Overview of thyroid disease and pregnancy. UpToDate®, 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-and-pregnancy?search=tireoidite%20de%20hashimoto%20&source=search_result&selectedTitle=19~120&usage_type=default&display_rank=19. Acesso em: 31 jul. 2023.
- SKLAR, C. *et al.* Abnormalities of the thyroid in survivor of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.85, n.9, p. 3227-3232, 2000. doi: 10.1210/jcem.85.9.6808.
- SOARES, D.V. & VAISMAN M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. *Rev. bras. alerg. Imunopatol*, v. 24, n. 4, p. 155-164, 2001.
- STABOULI, S. *et al.* Hypothyroidism and Hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy*, v. 8, n. 11, p. 1559-65, 2010. doi: 10.1586/erc.10.141.
- SZELIGA, D.V.M. *et al.* Tireoidite de Hashimoto na Infância e na Adolescência: Estudo Retrospectivo de 43 Casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 46, n. 2, p. 150-154, 2002. DOI: 10.1590/S0004-27302002000200006.
- TORRES, M.S. *et al.* Os desafios no diagnóstico da Tireoidite de Hashimoto em crianças e adolescentes. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde – UNIT – ALAGOAS*, v. 8, n. 1, p. 45-57, 2023.

Capítulo 7

Doença de Graves: Uma Revisão Integrativa da Literatura

CAMILA VIECCELI¹

ANA GEISA COUTINHO DO ESPÍRITO SANTO SANTOS²

DANIELA BARRETO DE ARAÚJO³

FERNANDO BARROS MARTINS JÚNIOR³

GABRIELA CARVALHO BARBOSA DE SOUZA³

VINICIUS MOURA TARANTO BRAGA³

HELEN NASCIMENTO SOUZA FERREIRA⁴

MARIA ISABEL SANTANA LESSA⁴

MÁRIO SÉRGIO SILVA SOUZA⁵

MATHEUS MALHEIROS ROQUE DE SOUZA⁵

RAFAEL BRASIL SEIXAS⁵

1. Docente - Disciplina de Clínica Integrada II da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
2. Discente – Medicina da Universidade Estadual da Bahia.
3. Discente – Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
4. Discente – Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências.
5. Discente – Medicina da União Metropolitana de Educação e Cultura.

Palavras Chave Hipertireoidismo; Oftalmopatia de Graves

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG), também conhecida como doença de Basedow-Graves, é um distúrbio autoimune órgão-específico que resulta em uma superprodução de hormônios tireoidianos. Essa condição é a principal causa do hipertireoidismo e uma das principais razões para o desenvolvimento de tireotoxicose. Caracterizada como uma síndrome de origem autoimune, a doença de Graves pode manifestar-se com uma variedade de sintomas, incluindo os do hipertireoidismo (taquicardia, palpitações, nervosismo, ansiedade, insônia, perda de peso, intolerância a temperaturas quentes, tremores, aumento do ritmo intestinal etc.), além de oftalmopatia, bócio e, em casos menos frequentes, dermopatia (mixedema pré-tibial) e acropatia (ANTONELLI *et al.*, 2020).

Com incidência de 16 casos a cada 100.000 mulheres e 3 a cada 100.000 homens em todo o mundo, a doença de Graves afeta predominantemente as mulheres. É mais comumente diagnosticada entre os 20 a 49 anos. A hiperfunção tireoidiana é uma característica marcante dessa condição e está presente em quase todos os pacientes. Sua ocorrência é desencadeada pelo surgimento de autoanticorpos estimuladores do receptor de TSH (TRAb), que promovem uma hiperestimulação da tireoide, resultando em síntese e secreção excessiva de hormônios tireoidianos, T3 e T4. A resposta hiperativa da glândula tireoide, por sua vez, leva ao desenvolvimento do bócio (ANTONELLI *et al.*, 2020).

Os hormônios tireoidianos desempenham um papel crucial em diversos sistemas do corpo, e, portanto, os sinais e sintomas associados à doença de Graves, em decorrência da tireotoxicose, podem variar significativamente. Entre os sintomas mais comuns estão tremores, sensibilidade ao calor, perda de peso mesmo

com hábitos alimentares normais, ansiedade, irritabilidade, aumento da glândula tireoide (bócio), alterações nos ciclos menstruais, disfunção erétil ou diminuição da libido, fadiga, movimentos intestinais frequentes, palpitações, entre outros (SUBEKTI *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo é explorar em detalhes os diversos aspectos da doença de Graves, desde suas bases imunológicas até o manejo clínico e os tratamentos disponíveis. Além disso, buscou-se compreender como essa condição pode impactar na qualidade de vida dos pacientes, incluindo a análise dos sintomas associados à oftalmopatia, uma das manifestações características dessa doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que buscou analisar artigos publicados sobre a Doença de Graves. A revisão foi realizada em seis etapas: (I) seleção das hipóteses ou questões para a revisão; (II) definição dos critérios para a seleção da amostra; (III) definição das características da pesquisa original; (IV) análise de dados; (V) interpretação dos resultados e (VI) apresentação da revisão (MARCONI; LAKATOS, 2011).

Para a busca dos artigos foi utilizada a base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, que integra: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Medline via portal PubMed da *National Library of Medicine*. Com o objetivo de encontrar artigos científicos relacionados ao tema e publicados nos últimos quinze anos.

Para a identificação e localização das publicações foram utilizados os descritores em português extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs) da Bireme: "Graves Disease" AND "Hyperthyroidism" AND "Graves Ophthalmopathy".

Os critérios de inclusão para seleção foram: artigos disponíveis em texto completo, artigos na língua portuguesa e inglesa e de estudos primários. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados apenas em resumo, artigos de revisão de literatura, cartas ou editoriais, dissertações e teses. Foram selecionados para a análise apenas artigos que tinham como foco a temática em questão, o levantamento desses artigos ocorreu de junho a julho de 2023.

Inicialmente, foi realizada a busca com os descritores na base de dados, e foram encontradas 57 publicações, e posteriormente com a realização dos filtros restaram 28 publicações, após leitura dos títulos e resumos foram excluídos 11 por não responderem o objetivo da pesquisa, e por fim, restaram o total de 17 artigos que foram incluídos na revisão, sendo esses publicados entre 2013 e 2023.

A análise foi realizada com base na proposta de Minayo (2013) para a análise de conteúdo, constituída pela organização dos dados, a classificação e pôr fim a descrição dos resultados. A organização dos dados se deu por meio da construção de um quadro simples, no qual foi apresentado as seguintes informações: número, autor e ano, objetivo e uma síntese dos principais resultados. Na classificação veio a formação das categorias de análise para a discussão, que foram: epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e oftalmopatia de Graves.

Por se tratar de uma pesquisa que utilizou como fonte de dados uma base secundária e de acesso público, não se fez necessário à aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa para a realização do estudo, entretanto, cabe inferir que os preceitos éticos quanto à estruturação, referências e normativas foram respeitados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A doença de Graves apresenta casos por todo o mundo com uma incidência de 16 casos a cada 100.000 mulheres e 3 a cada 100.000 homens. Ela possui características comuns de um hipertireoidismo e, por isso, causa no organismo o efeito denominado como tireotoxicose.

Essa doença pode ocorrer em qualquer indivíduo, mas mundialmente, é mais predominante em mulheres entre 30 a 60 anos de idade, apresentando um risco de desenvolvimento de 3% em comparação aos homens, que é de 0,5% (ANTONELLI *et al.*, 2020). De acordo com o mesmo estudo, a Doença de Graves é mais frequente nas populações asiáticas e ocorre menos nas populações da África sub-saariana (ANTONELLI *et al.*, 2020).

No Brasil, a adição de iodo ao sal é obrigatória, por conta disso, as disfunções da tireoide são mais associadas à autoimunidade tireoidiana. Considerando a tireotoxicose, causada mais comumente pela doença de Graves, foram relatados no Brasil cerca de 5849 internações entre janeiro de 2012 e dezembro de 2021 (CAMPANARI, 2022).

Somado a isso, foi verificado que a taxa de mortalidade da tireotoxicose durante os anos de 2012 e 2021 no país teve uma média de 2,05% (CAMPANARI, 2022).

Fisiopatologia

O que caracteriza a doença de Graves é a sua natureza autoimune (EHLERS *et al.*, 2019).

Nos pacientes diagnosticados com essa doença, os linfócitos B produzem anticorpos que se ligam aos receptores de TSH, os quais estão principalmente presentes na membrana das células foliculares da glândula tireoide. Esses anticorpos, quando ativam os receptores, resultam em um aumento no tamanho e na função da

glândula, explicando o hipertireoidismo nesses pacientes. Esses anticorpos são conhecidos como imunoglobulina estimuladora da tireoide ou anticorpo anti-receptor de TSH estimulante (TRAb - sigla em inglês). O receptor do TSH é uma proteína acoplada à proteína G, podendo utilizar duas vias de sinalização: ativação da adenilato ciclase para produzir o AMP cíclico como segundo mensageiro e a via do fosfatidilinositol.

Em relação aos anticorpos estimuladores, eles se ligam ao receptor e desempenham as funções do TSH, como hipertrofia ganglionar, aumento da vascularização da glândula e aumento da produção e secreção dos hormônios tireoidianos (MATSUMOTO *et al.*, 2022).

Curiosamente, as imunoglobulinas que reconhecem os receptores de TSH não necessariamente causam hiperfunção da tireoide. Isso ocorre porque alguns desses anticorpos causam apenas aumento do tamanho da glândula (bócio), sem necessariamente causar hiperfunção, enquanto outros levam a uma real redução do tecido tireoidiano. Esses últimos são denominados bloqueadores do TSH, que não são comumente encontrados na doença de Graves, mas sim na tireoidite de Hashimoto, uma desordem mais frequentemente associada ao hipotireoidismo.

O papel exato dos anticorpos anti-TSH na origem das manifestações não tireoidianas da doença de Graves ainda não está claramente definido. Na oftalmopatia, presente em até 40% dos casos, as células musculares lisas e, especialmente, os fibroblastos, apresentam em sua superfície antígenos ocasionalmente muito semelhantes ao receptor de TSH. Isso leva a uma reação cruzada desses anticorpos, desencadeando um ataque autoimune no tecido retro-ocular e periocular, com envolvimento de citocinas pró-inflamatórias e fibrosantes. Importante destacar que existem outros autoanticorpos tireoidianos

envolvidos na doença de Graves. O anticorpo anti-TPO (tireoperoxidase) está presente na maioria dos casos, funcionando, portanto, como um marcador universal da doença tireoidiana autoimune, estando também presente na maioria dos casos de tireoidite de Hashimoto (MATSUMOTO *et al.*, 2022).

Em relação à glândula tireoide, nota-se que ela está simetricamente aumentada, devido à hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. Macroscopicamente, a tireoide apresenta-se macia e lisa, com a cápsula intacta e com peso aumentado, podendo atingir 80 gramas, sendo que seu peso normal é cerca de 20 gramas.

Já do ponto de vista histológico, há uma superprodução de células foliculares, que formam protrusões em forma de papila para o lúmen do folículo. Mas também, observa-se um aumento considerável de tecido linfóide no estroma interfolicular, com algumas áreas apresentando agregados de linfócitos B autorreativos.

Quadro Clínico

O excesso de T3 e T4 decorrentes da hiperestimulação hormonal desencadeia sintomas diversos e pode afetar várias funções do organismo. As manifestações clínicas mais comuns são o hipertireoidismo com bócio difuso, oftalmopatia (orbitopatia) e dermatopatia (mixedema pré-tibial) (SMITH E HEGEDÜS, 2016; ANTONELLI *et al.*, 2020).

Um dos sintomas mais comuns da doença de Graves é a perda de peso inexplicável, mesmo com aumento do apetite. Isso ocorre devido ao aumento da atividade metabólica, que acelera o processo de queima de calorias. Além disso, pacientes podem apresentar fadiga excessiva, mesmo após períodos de repouso adequado, o que pode afetar negativamente a qualidade de vida.

Outros sintomas frequentemente relatados, em decorrência do efeito estimulatório dos hormônios tireoidianos, são tremores nas mãos, aumento da sudorese, intolerância ao calor e aumento da sensibilidade ocular. Essa condição, conhecida como exoftalmia, pode resultar em olhos salientes e secos, incomodando e afetando a visão. Vale ressaltar que essa manifestação será detalhada posteriormente.

Além disso, dor muscular e fraqueza também podem ocorrer devido aos efeitos diretos dos hormônios tireoidianos nos músculos. Ressalta-se que, o músculo cardíaco também pode ser afetado por conta do excesso dos hormônios tireoidianos, correlacionando-se com a doença cardiovascular aterosclerótica, independente de outros fatores como dislipidemia ou obesidade (WISNU *et al.*, 2021).

Os pacientes também podem apresentar aumento da tireoide, conhecido como bócio, e sintomas associados, como dificuldade para engolir ou respirar. Além disso, muitos pacientes relatam alterações na pele, como hiperpigmentação ou erupções cutâneas, principalmente na região pré-tibial, devido ao acúmulo local de glicosaminoglicanos. Os sinais e sintomas podem variar de acordo com a gravidade da doença e a resposta individual do paciente (SUBEKTİ *et al.*, 2018).

Para além dos sintomas físicos, a doença de Graves também pode afetar o bem-estar emocional. A ansiedade é um sintoma comum, bem como a irritabilidade e mudanças de humor. Estudos apontam que a prevalência de distúrbios de humor, como a depressão, é maior em pacientes com a doença, ressaltando a importância de uma abordagem holística no cuidado dessas pessoas (VARELLA, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Graves é feito com base nos sinais e sintomas do paciente, mas também se faz necessário o auxílio de exames laboratoriais como a dosagem de TSH sérico e T4 livre para a confirmação do diagnóstico e escolha do melhor tratamento (SUBEKTİ *et al.*, 2018).

Um baixo nível sérico de TSH tem a maior sensibilidade (95%) e alta especificidade (92%) para o diagnóstico de hipertireoidismo e deve, portanto, ser usado como um parâmetro de triagem inicial para o diagnóstico de hipertireoidismo. Se, no entanto, há forte suspeição de DG, a precisão diagnóstica melhora quando o TSH sérico, T4 livre e T3 livre são também avaliados (EHLERS *et al.*, 2019).

O diagnóstico é determinado pela baixa concentração de TSH e alta concentração de T4 livre, no entanto o exame da concentração de T3 é necessário se o exame físico leva a uma suspeita diagnóstica de DG, mas o resultado laboratorial mostra baixa concentração de TSH com valor de T4 normal. Quando há uma dúvida sobre os sinais e sintomas de tireotoxicose e ausência de aumento visível da glândula tireóide, a cintilografia nuclear da tireoide pode ser realizada para auxiliar no diagnóstico (SUBEKTİ *et al.*, 2018).

A detecção de anticorpos do receptor de TSH (TRAb) é o exame de maior especificidade para a DG, portanto o diagnóstico é confirmado pela demonstração de elevação dos TRAb. Já na ultrassonografia, a DG geralmente se caracteriza por um parênquima hipoeoico e heterogêneo, um alargamento difuso, bem como hipervascularização com aumento do fluxo sanguíneo, visualizado em exame de Doppler. Em caso de remissão, o parênquima tireoidiano pode retornar a uma aparência normal (EHLERS *et al.*, 2019).

Tratamento

No que tange o tratamento da doença de Graves, se faz necessário uma avaliação individual para escolha do manejo adequado.

Dentre as abordagens, é possível lançar mão de três principais manejos terapêuticos: tratamento com drogas antitireoidianas (DAT), iodoterapia e cirurgia de tireoidectomia. Todas as opções terapêuticas apresentam benefícios e malefícios, sendo a decisão final baseada no quadro clínico apresentado, comorbidades associadas e desejo do paciente, visto que nenhuma dessas opções atuam diretamente na etiologia e patogênese da doença (GALLO *et al.*, 2022). Dentre os medicamentos, a classe de primeira linha de escolha são as tionamidas (metilmazol/propiltiouracil), que agem através da interferência na utilização do iodeto intratireoideano e na reação de acoplamento, ambas catalisadas pela peroxidase tireoideana, e como consequência inibem a síntese dos hormônios tireoideanos. Os efeitos colaterais mais comuns são *rash* cutâneo, prurido, urticária e artralgia. O tratamento não deve ultrapassar 12 a 24 meses, e a maioria dos pacientes conseguem alcançar o eutireoidismo com 6 a 8 semanas de terapia. As taxas de remissão ao fim do tratamento são de 30 a 50%. Outra possibilidade é a terapia com iodo radioativo que é preferível para casos com contraindicação ou falha terapêutica com as DAT, ou quando não é possível a realização da cirurgia (SUNDARESH *et al.*, 2017).

Estudos recentes têm mostrado uma possibilidade de modalidade diferente de tratamento para DG, com doses baixas de metilmazol (MMI) a longo prazo, avaliada como uma terapêutica eficaz e segura ao longo da vida para prevenção de recaídas. Entretanto, se fazem necessários mais estudos para confirmação desses achados (AZIZI *et al.*, 2021).

Somado a isso, estudos recentes realizados sugerem que através da indução do efeito

Wolff-Chaikoff, a monoterapia com iodeto de potássio poderia ser uma terceira opção medicamentosa eficaz e segura no que concerne efeitos colaterais para pacientes bons respondedores à terapia (SUZUKI *et al.*, 2020).

Ademais, em ensaio clínico randomizado, foi possível verificar que a associação de selênio e vitamina D complementar ao tratamento com MMI pode ser benéfica para pacientes recém diagnosticados com DG que apresentem deficiência desses micronutrientes. Essa combinação demonstrou tornar mais rápida a evolução para eutireoidismo ao comparar com MMI em monoterapia, ocorrendo um maior declínio nos níveis séricos de T4 livre nos períodos verificados entre 45/180/270 dias de tratamento (GALLO *et al.*, 2022).

Oftalmopatia de Graves

A Oftalmopatia de Graves é uma doença ocular inflamatória da órbita que está associada à doença autoimune da tireoide, sendo uma das manifestações extratireoidianas mais comuns (ARIAMANESH *et al.*, 2020). Assim como na doença de base, onde há uma produção de anticorpos contra o receptor de TSH (TSHR-ab) que gera o quadro de hipertireoidismo, sua fisiopatologia deve-se ao TSHR-ab, que se liga ao receptor de TSH nos adipócitos e fibroblastos localizados na órbita, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e glicosaminoglicanos que podem gerar, respectivamente, fibrose e aumento em volume da musculatura extraocular, de tecido conjuntivo e de adipócitos da órbita (MATSUMOTO *et al.*, 2022).

Dentre os fatores de risco, tem-se a idade avançada com maior tendência para desenvolver um quadro mais grave de orbitopatia, aspectos genéticos, de gênero, fatores mecânicos e o TSHR-Ab, sendo esses fatores não passíveis de intervenção. Além disso, há outros preditores

nos quais pode haver intervenção, como tabagismo, que contribui para a progressão da doença e reduz a eficácia do tratamento, além de disfunção tireoidiana devido ao tratamento de controle da doença de Graves e a terapia com iodo radioativo (ARIAMANESH *et al.*, 2020).

O diagnóstico é estabelecido a partir de sinais e sintomas oculares, tais como as queixas de sensação de areia nos olhos, dor ou pressão ocular, diplopia, lacrimejamento, fotofobia e visão turva. Além da presença de sinais como edema de conjuntiva e pálpebra, exoftalmia, retração palpebral, lid lag, miopatia extraocular restritiva e disfunção do nervo óptico, sendo esses os mais comuns. Quando as alterações oculares são típicas, pode ser feito o diagnóstico sem exames de imagem. No entanto, tomografia computadorizada e ressonância magnética

da face para avaliar as órbitas oculares são importantes para realizar diagnóstico diferencial e para acompanhamento interdisciplinar, além de serem exames utilizados para avaliar anormalidades oculares não características, envolvimento do nervo óptico e estruturas orbitais em preparação para cirurgia.

A orbitopatia pode ainda ser classificada de acordo com a atividade clínica e a gravidade, que são importantes para determinar o tratamento mais adequado. A atividade clínica avalia o grau de inflamação em ativo ou inativo, a partir de sinais e sintomas, utilizando o escore de atividade clínica, o CAS, (**Tabela 7.1**), sendo que $CAS < 3$ indica orbitopatia de Graves (GO) inativa; $CAS \geq 3$ indica GO ativa.

Tabela 7.1 Avaliação da Atividade Pelo Escore de Atividade Clínica (CAS)

1	Dor retrobulbar espontânea
2	Dor na tentativa de olhar para cima ou para baixo
3	Vermelhidão das pálpebras
4	Vermelhidão da conjuntiva
5	Inchaço da carúncula ou plica
6	Inchaço das pálpebras
7	Inchaço da conjuntiva (quemose)

Fonte: Bartalena *et al.*, 2021

O grau de gravidade considera aspectos oculares associados à alteração da anatomia, risco para a visão e qualidade de vida, são classificados em GO leve, GO moderado e GO

grave a partir dos critérios do *European Group on Graves' Orbitopathy* (EuGOGO) (**Tabela 7.2**).

Tabela 7.2 Classificação da gravidade da orbitopatia de Graves (GO)

Classificação	Características
GO leve	Geralmente, apresentam um ou mais dos seguintes sintomas: Retração menor da pálpebra (<2 mm); envolvimento leve dos tecidos moles; exoftalmia; <3 mm acima do normal para raça e sexo; e diplopia ausente ou intermitente e exposição da córnea responsiva a lubrificantes.
GO moderado a grave	Geralmente, apresentam dois ou mais dos seguintes sintomas: retração palpebral ≥ 2 mm; envolvimento moderado ou grave dos tecidos moles; exoftalmia ≥ 3 mm acima do normal para raça e sexo; e diplopia inconstante ou constante.
Ameaça a visão (muito grave) GO	Pacientes com neuropatia óptica distireoidiana e/ou degradação da córnea

Fonte: Bartalena *et al.*, 2021.

O tratamento baseia-se em atingir o eutireoidismo, cessação do tabagismo e cuidados oftalmológicos. Entretanto, o manejo dos pacientes poderá variar em cada caso, de acordo com a avaliação do quadro clínico e grau de gravidade, podendo incluir cirurgia, terapia farmacológica, tratamento de reabilitação e radioterapia, além de terapia com drogas antitireoidianas, lubrificantes oculares locais e até profilaxia com glicocorticoides em casos de pacientes que receberam intervenção com iodo radioativo (ARIAMANESH *et al.*, 2020).

Em casos de oftalmopatia leve, o tratamento tem início com observação e, se disponí-

vel, selênio 100 mg duas vezes ao dia por 6 meses para alívio dos sintomas oculares e melhora da qualidade de vida, bem como prevenir a evolução da doença (ALMANZAMONTE *et al.*, 2021). Contudo, quando o impacto na qualidade de vida é maior que os riscos da terapia, podem ser utilizados glicocorticoides em casos ativos e cirurgia de reabilitação em inativos.

Os glicocorticoides são utilizados como fármacos de primeira escolha em casos de paciente com Oftalmopatia clinicamente ativa, podendo ser aplicado por via oral, intravenosa ou local, de modo que a forma intravenosa apresentou

melhor resposta, com a utilização de metilprednisolona, sendo administrada em até 500 mg/dia por 3 dias consecutivos, repetida semanalmente durante 4 semanas (HE *et al.*, 2017). No entanto, esse fármaco pode ser contraindicado em certos casos, como em algumas doenças hepáticas, cardiovasculares, distúrbios psiquiátricos e diabetes não controlada.

Quando não é viável a administração intravenosa de glicocorticoides, pode-se administrar prednisona por via oral durante 12 semanas, com dose inicial de 0,2 g/dia, reduzindo gradualmente para 0,01 g/semana. Como esses fármacos apresentam muitos efeitos colaterais e contraindicações, há outras alternativas que são estudadas, a exemplo do rituximabe, anti-interleucina-6 receptor de tocilizumabe e anti-receptor do fator de crescimento 1 (IGF-1R) teprotumumabe (BARTALENA *et al.*, 2021).

Em 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de um novo medicamento para o tratamento da Orbitopatia de Graves. O TEPEZZA® (teprotumumabe) é um anticorpo monoclonal inibidor do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R) que demonstrou uma melhora significativa na proptose, atividade da doença, diplopia e qualidade de vida dos pacientes em tratamento. Essa nova opção terapêutica, se ampliada no país, pode auxiliar de maneira muito positiva no tratamento dos casos mais graves da doença (COUCH, 2022).

Essas abordagens devem ser sempre centradas no paciente, com o propósito de fornecer um tratamento com resultados positivos na qualidade de vida e em aspectos psicossociais do indivíduo.

CONCLUSÃO

Esse estudo demonstra que a doença de Graves é uma condição complexa, crônica e autoimune, que atinge pessoas por todo o planeta, sobretudo, mulheres entre 30 e 60 anos de idade.

A hiperestimulação da produção dos hormônios tireoidianos é responsável por sintomas variados, sendo os mais prevalentes o bócio difuso, a orbitopatia e dermopatia, além de sintomas característicos de hipertireoidismo, como a taquicardia, tremores, palpitações, insônia, perda ponderal inexplicável, ansiedade dentre outros. No que tange a orbitopatia, é seminal se atentar para a prevenção e tratamento dos fatores de risco passíveis de intervenção, como o tabagismo e a própria disfunção tireoidiana.

O diagnóstico é feito pela constatação de baixa concentração de TSH e alta concentração de T4 livre. Entretanto, se houver alta suspeição de doença no exame físico e o resultado laboratorial mostrar baixa concentração de TSH com T4 normal, faz-se necessário dosagem de T3.

Atualmente, há principalmente três tratamentos para a doença de Graves, o com drogas antitireoidianas (DAT), iodoterapia e cirurgia de tireoidectomia.

Por fim, vale ressaltar que após o levantamento desse estudo, verificou-se que o diagnóstico e o tratamento são as áreas que mais carecem de estudos e investimento em pesquisa, tendo em vista que a DG atinge pessoas em todo o mundo, ainda leva a internações, pode apresentar recidiva após o tratamento medicamentoso e, sobretudo, porque também pode levar pacientes a óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMANZA-MONTEERRUBIO M, GARNICA-HAYASHI L, DÁVILA-CAMARGO A, NAVA-CASTAÑEDA Á. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild Graves' orbitopathy. *J Fr Ophthalmol*. 2021 May;44(5):643-651. doi: 10.1016/j.jfo.2020.08.029. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33863564.
- ANTONELLI A, FERRARI SM, RAGUSA F, ELIA G, PAPARO SR, RUFFILLI I, PATRIZIO A, GIUSTI C, GONNELLA D, CRISTAUDO A, FODDIS R, SHOENFELD Y, FALLAHI P. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32107168.
- ARIAMANESH S, AYATI N, MAZLOUM KHORASANI Z, MOUSAVI Z, KIAVASH V, KIAMANESH Z, ZAKAVI SR. Effect of Different ¹³¹I Dose Strategies for Treatment of Hyperthyroidism on Graves' Ophthalmopathy. *Clin Nucl Med*. 2020 Jul;45(7):514-518. doi: 10.1097/RLU.0000000000003086. PMID: 32433165.
- AZIZI F, ABDI H, AMOUZEGAR A. Control of Graves' hyperthyroidism with very long-term methimazole treatment: a clinical trial. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jan 14;21(1):16. doi: 10.1186/s12902-020-00670-w. PMID: 33446181; PMCID: PMC7807686.
- BARTALENA L, KAHALY GJ, BALDESCHI L, DAYAN CM, ECKSTEIN A, MARCOCCI C, MARINÒ M, VAIDYA B, WIERSINGA WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
- CAMPANARI AGD, *et al*. Análise epidemiológica dos distúrbios da tireóide no Brasil: estudo ecológico. *Rev. Educ. Saúde*. 2022; 10(1):38-47. doi: 10.37951/2358-9868.2022v10i1.p38-47.
- COUCH SM. Teprotumumab (Tepezza) for Thyroid Eye Disease. *Mo Med*. 2022 Jan-Feb;119(1):36-41. PMID: 36033157; PMCID: PMC9312457.
- EHLERS M, SCHOTT M, ALLELEIN S. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24(1):35-47. doi: 10.2741/4708. PMID: 30468646.
- GALLO D, MORTARA L, VERONESI G, CATTANEO SA, GENONI A, GALLAZZI M, PERUZZO C, LASALVIA P, MORETTO P, BRUNO A, PASSI A, PINI A, NAUTI A, LAVIZZARI MA, MARINÒ M, LANZOLLA G, TANDA ML, BARTALENA L, PIANTANIDA E. Add-On Effect of Selenium and Vitamin D Combined Supplementation in Early Control of Graves' Disease Hyperthyroidism During Methimazole Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 15;13:886451. doi: 10.3389/fendo.2022.886451. PMID: 35784564; PMCID: PMC9240752.
- HE Y, MU K, LIU R, ZHANG J, XIANG N. Comparison of two different regimens of intravenous methylprednisolone for patients with moderate to severe and active Graves' ophthalmopathy: a prospective, randomized controlled trial. *Endocr J*. 2017 Feb 27;64(2):141-149. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0083. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853049.
- LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. Metodologia científica. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011.
- MATSUMOTO K, IZAWA S, FUKAYA K, MATSUDA E, FUJIYAMA M, MATSUZAWA K, OKURA T, KATO M, TANIGUCHI SI, YAMAMOTO K. Hyperthyroidism in Graves Disease Causes Sleep Disorders Related to Sympathetic Hypertonia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):e1938-e1945. doi: 10.1210/clinem/dgac013. PMID: 35022743.
- VARELLA, Ana Carolina de Moraes Fontes. Disfunção tireoidiana na linha de base e incidência de depressão após o seguimento de quatro anos do Estudo LONGITUDINAL de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). 2020. Tese (Doutorado em Educação e Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. doi:10.11606/T.5.2020.tde-07022022-180750.
- SMITH TJ, HEGEDÜS L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565. doi: 10.1056/NEJMra1510030. PMID: 27797318.
- SUBEKTI I, PRAMONO LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018 Apr;50(2):177-182. PMID: 29950539.

SUNDARESH V, BRITO JP, THAPA P, BAHN RS, STAN MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid*. 2017 Apr;27(4):497-505. doi: 10.1089/thy.2016.0343. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28049375; PMCID: PMC5385429.

SUZUKI N, YOSHIMURA NOH J, SUGISAWA C, HOSHIYAMA A, HIRUMA M, KAWAGUCHI A, MORISAKI M, OHYE H, SUZUKI M, MATSUMOTO M, KUNII Y, YOSHIHARA A, WATANABE N, SUGINO K, ITO K. Therapeutic efficacy and limitations of potassium iodide for patients newly diagnosed with Graves' disease. *Endocr J*. 2020 Jun 29;67(6):631-638. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0379. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32188795.

WISNU W, ALWI I, NAFRIALDI N, HARIMURTI K, PEMAYUN TGD, JUSMAN SWA, SANTOSO DIS, HARAHAH AR, SUWARTO S, SUBEKTI I. The Differential Effects of Propylthiouracil and Methimazole as Graves' Disease Treatment on Vascular Atherosclerosis Markers: A Randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 20;12:796194. doi: 10.3389/fendo.2021.796194. PMID: 34987480; PMCID: PMC8721229.

Capítulo 8

Hipotireoidismo: Uma Revisão da Literatura

LARISSA PINHEIRO BARBOSA¹
GABRIEL DE GÓIS ROCHA¹
CLARISSE MOURÃO MELO PONTE²

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Christus (Unichristus), Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil

2. Docente – Centro Universitário Christus (Unichristus), Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil

Palavras Chave Hipotireoidismo; Hipotireoidismo subclínico; Hipotireoidismo congênito



INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é uma doença comum caracterizada pela deficiência de hormônio tireoideano. É uma patologia de fácil diagnóstico e tratamento, mas que, ao ser esquecido, pode ter desfechos dramáticos. Ocorre mais frequentemente em mulheres, pessoas idosas (> 65 anos) e indivíduos brancos. Além disso, também é mais comum em pacientes com doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, atrofia gástrica autoimune e doença celíaca. Por outro lado, o tabagismo e a ingestão moderada de álcool estão associados a um risco reduzido de hipotireoidismo. Sua prevalência na população em geral varia entre 0,3% e 3,7% nos EUA e entre 0,2% e 5,3% na Europa. Seu quadro clínico pode variar desde sintomas leves a severos como, por exemplo, o coma mixedematoso (CHAKER *et al.*, 2022). Possui tratamento amplamente disponível na maioria dos casos por meio da Levotiroxina que é um dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde necessários para os cuidados básicos de saúde.

O objetivo desse estudo é revisar conceitos básicos dessa patologia, incluindo hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo na gestação e em pacientes idosos. Com foco nas atualizações mais recentes sobre o tema.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária sobre hipotireoidismo realizada no período de junho e julho 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e *National Library of Medicine* (PUBMED). Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: "*hypothyroidism*", "*subclinical hypothyroidism*", "*Congenital hypothyroidism*" e "*hypothyroidism in pregnancy*".

Desta busca foram encontrados 904 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de janeiro de 2020 a junho 2023, estudos que não traziam informações condizentes com os últimos *guidelines* da ATA (*American Thyroid Association*), ETA (*European Thyroid Association*) e SBEM (*Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia*). Foi incluído estudos do tipo revisão, meta-análise e *Guidelines*. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos que abordavam múltiplas patologias, revisões que abordavam somente fisiopatologia do hipotireoidismo ou mecanismo de ação dos medicamentos, estudos clínicos randomizados farmacológicos e que não atendiam os demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 36 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. 18 foram excluídos pois não traziam atualizações sobre o tema de hipotireoidismo. Com isso, 18 artigos foram utilizados como referência para a realização dessa revisão narrativa sobre hipotireoidismo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visão Geral do Hipotireoidismo

O hipotireoidismo refere-se a uma condição patológica comum de deficiência de hormônio tireoideano. Se não for tratado, pode levar a sérios efeitos adversos à saúde, incluindo a morte. Devido à grande variação de manifestações clínicas, sua definição é predominantemente bioquímica (CHAKER *et al.*, 2022).

Em mais de 99% dos casos, o hipotireoidismo é causado por uma falha da glândula tireoide em produzir hormônios tireoideanos (hipotireoidismo primário). As outras causas incluem o secundário, causado por subprodução de TSH pela glândula pituitária, o terciário causado pela deficiência de hormônio liberador de

tireotropina (TRH) e o periférico (extratireoidiano). O hipotireoidismo central, que inclui ambos secundário e terciário, e o periférico são responsáveis por menos de 1% dos casos (CHIOVATO; MAGRI; CARLÉ, 2019). Algumas causas do tipo central são lesões expansivas, cirurgia hipotalâmica ou hipofisária, irradiação craniana, traumatismo craniano moderado a grave e acidente vascular cerebral (CHAKER *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas mais comuns de hipotireoidismo em adultos são fadiga, letargia, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação, mudança na voz e pele seca, mas a apresentação clínica pode incluir uma ampla variedade de sintomas que diferem com a idade, sexo e tempo entre início e diagnóstico. O sistema genital também pode ser atingido, com perda da libido, período de amenorreia, ciclos anovulatórios e subfertilidade. Além disso, pacientes hipotireoideos podem apresentar queixas de parestesias e câibras musculares (CHAKER *et al.*, 2022).

O diagnóstico de hipotireoidismo é feito por meio de exames laboratoriais (TSH e T4 livre), sendo o primário definido pelas concentrações de TSH acima do valor de referência e concentrações de T4 livre abaixo do valor de referência e o central definido pelo TSH abaixo do valor de referência e T4 livre também reduzido (CHAKER *et al.*, 2022).

Temos como recomendação de primeira escolha para tratamento dessa doença a Levotiroxina devido à sua eficácia na resolução dos sintomas, longa experiência de seus benefícios, perfil favorável de efeitos colaterais, facilidade de administração, boa absorção intestinal, longa meia-vida sérica e baixo custo. Seu uso tem 3 objetivos principais, os quais são fornecer resolução dos sintomas e sinais de hipotireoidismo dos pacientes, incluindo marcadores biológicos e fisiológicos de hipotireoidismo, alcançar a

normalização do TSH sérico com melhora nas concentrações de hormônio tireoidiano e evitar tratamento excessivo (tireotoxicose iatrogênica), especialmente em idosos (HUGHES; EASTMAN, 2021;).

Hipotireoidismo Subclínico

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é definido como um estado de aumento dos níveis séricos do hormônio estimulante da tireoide (TSH), com concentrações circulantes de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) dentro da faixa de referência da população. Sua incidência varia entre 4 e 10% dependendo do sexo, idade e população estudada, sendo mais frequente em mulheres e com o avanço da idade (AZIM; NASR, 2019). Pertence aos distúrbios mais comuns encontrados em uma prática de consultório endócrino. Presume-se que níveis elevados de TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico não reflitam compensação hipofisária para manter o eutireoidismo, mas provavelmente representam um estado de hipotireoidismo tecidual leve. É esperado que com o envelhecer os níveis de TSH levemente aumentados na ausência de doença tireoidiano manifesta. Essa elevação fisiológica não aumenta o risco de morbimortalidade na população idosa (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019).

As principais causas de hipotireoidismo clínico são: tireoidite linfocítica crônica, lobectomia de tireoide, tratamento inadequado com levotiroxina, após radioterapia na região da cabeça e pescoço, uso de medicamentos e distúrbios infiltrativos, como amiloidose (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019).

Geralmente é classificado em duas categorias de acordo com o nível sérico de TSH: níveis de TSH levemente aumentados (4,0–10,0 mU/l) e concentrações séricas de TSH mais severamente aumentadas (>10,0 mU/l)

(HASHIMOTO, 2022). Um TSH sérico elevado inicial com T4 livre dentro do intervalo de referência deve ser investigado com uma repetição da medição de TSH sérico e T4 livre, juntamente com anticorpos peroxidase da tireoide, preferencialmente após um intervalo de 2 a 3 meses. A taxa de progressão para hipotireoidismo clínico é entre 2-4%, contudo a chance aumenta quando os níveis de TSH são acima de 6,9 mIU/L associado ao anti-TPO (BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019).

Não há evidências suficientes de que o tratamento do hipotireoidismo subclínico seja benéfico. A terapia com levotiroxina deve ser administrada se o nível sérico de TSH for superior a 10 mIU/L, mas para valores de TSH mais baixos, a decisão de terapia deve ser individualizada (BEKKERING *et al.*, 2019; BIONDI; CAPPOLA; COOPER, 2019).

Hipotireoidismo na Gestação

Na gestação ocorre aumento da demanda metabólica materna, alterações vasculares e alterações hormonais próprias do período gestacional. Tais alterações fisiológicas podem ser confundidas com patologias clínicas. No primeiro trimestre, o aumento substancial da gonadotrofina coriônica (hCG) estimula a produção de tiroxina livre (T4) pela tireoide, levando a uma supressão do eixo hipofisário-tireoidiano com redução dos níveis séricos de TSH. Após o primeiro trimestre, os níveis de séricos de TSH retornam aos valores basais (ACOG, 2020).

Gestantes que apresentam queixas clássicas de hipotireoidismo, como: ganho de peso excessivo, constipação, perda de cabelo e pele seca, devem ser investigadas para hipotireoidismo. A investigação é realizada com a dosagem sérica de TSH e T4 livre. Em caso de TSH elevado e T4 livre abaixo do nível sérico o diagnóstico de hipotireoidismo clínico é realizado e o tratamento deve ser iniciado prontamente,

com nova avaliação de TSH a cada 4-6 semanas. Em caso de TSH elevado e T4L normal o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico é realizado (ACOG, 2020).

De acordo com as diretrizes da ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) e da ATA (*The American Thyroid Association*) indicam o tratamento do hipotireoidismo clínico de gestantes com recomendações de manter o nível sérico de TSH < 2,5 mIU/L (PEARCE, 2020). Em mulheres hipotireoideas antes da gestação devem ter um incremento de 25% na reposição de T4 livre. A ACOG recomenda contra o rastreamento de doenças tireoidianas no período gestacional, bem como o tratamento de hipotireoidismo subclínico, com nível A de evidência (ACOG, 2020). Enquanto a ATA sugere que há benefício do tratamento em gestantes com hipotireoidismo subclínico, principalmente quando há positividade para anticorpos anti-tireoglobulina ou anti-tireoperoxidase (anti-TPO) (PEARCE, 2020).

O hipotireoidismo materno não tratado pode levar a parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, descolamento placentário e alteração na vitalidade fetal. Há relatos de alteração no comprometimento cognitivo em filhos de mães hipotireoideas não tratadas ou com tratamento inadequado. As principais alterações citadas na literatura são: comprometimento nos escores de QI e redução nas habilidades de aprendizagem (SANDES SOLHA *et al.*, 2022).

Hipotireoidismo Congênito

O hipotireoidismo congênito (HC) consiste em uma deficiência do hormônio tireoidiano presente ao nascimento que pode ser causada por uma disgenesia da glândula da tireoide (podendo ser uma agenesia, hipoplasia ou ectopia tireoidiana) ou disormonogênese, que consiste

na incapacidade na produção do hormônio tireoideano. Além dessas causas primárias de HC, deve-se atentar para as causas transitórias de hipotireoidismo, resultantes, principalmente, da passagem transplacentário de medicamentos antitireoidianos ou auto anticorpos maternos (BOWDEN, GOLDIS, 2023).

As manifestações clínicas são: hipotonia muscular, mixedema, pele seca, macroglossia, choro rouco, sopro cardíaco, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alargamento das fontanelas e constipação. A deficiência do hormônio tireoideano no período neonatal pode causar retardo mental grave e irreversível, patologia esta denominada de cretinismo (VAN TROTSENBURG *et al.*, 2021; BRADY *et al.*, 2021, KLOSINSKA; KACZYNSKA; BENSKOWRONEK, 2022).

Todos os recém-nascidos devem ser submetidos à triagem neonatal para investigação de várias patologias, incluindo HC. Em caso de alteração no exame de triagem, será necessário a realização de TSH e T4 livre séricos para diagnóstico. Se TSH estiver elevado e T4 livre baixo ou TSH > 20 mU/L indica-se iniciar tratamento imediatamente com Levotiroxina na dose de 15 ug/kg/dia. Contudo, se o TSH e T4L forem reduzidos o diagnóstico de hipotireoidismo central deve ser considerado. Em caso de HC central é importante avaliar a funcionalidade da glândula adrenal, caso esta esteja comprometida ou sua função não pode ser identificada é recomendado a reposição de hidrocortisona antes da administração da levotiroxina para prevenir crise adrenal (VAN TROTSENBURG *et al.*, 2021).

Além disso, é indicado a realização de exame físico minucioso para descartar malformações congênitas associadas, principalmente alterações cardíacas. A realização de ultrassonografia da tireoide ou cintilografia com capta-

ção de iodo radioativo é indicada para a investigação etiológica do HC. O acompanhamento é realizado com dosagem de TSH e T4L adjunto com acompanhamento do desenvolvimento neuropsicomotor e avaliação estatural (VAN TROTSENBURG *et al.*, 2021).

Hipotireoidismo em Idosos

O diagnóstico de hipotireoidismo na senilidade pode ser algo desafiador, pois além de avaliar o eixo hipotálamo-hipofisário-tireoideano, deve-se atentar para as alterações próprias da senescência, possíveis interações medicamentosas e comorbidades de base presentes. Alguns medicamentos podem afetar a síntese, metabolismo e transporte dos hormônios tireoideanos, os principais descritos são: Lítio, Amiodarona, Carbamazepina, Propranolol e Fenobarbital (EFFRAIMIDIS; WATT; FELDT-RASMUSSEN, 2021).

Pacientes idosos apresentam com mais frequência sinais e sintomas mais inespecíficos do hipotireoidismo, como: fadiga, fraqueza, bradicardia, redução da função cognitiva e distúrbios do sono. Sintomas esses que são descritos na literatura como “névoa cerebral”, utilizados para descrever alteração da função cognitiva percebida pelo indivíduo. Os déficits ocorrem na área de atenção focada e sustentada, memória e realização de várias tarefas de forma simultânea (SAMUELS; BERNSTEIN, 2022).

A dose recomendada de Levotiroxina em pacientes idosos é de 1,6 ug/kg/dia. O tratamento deve ser iniciado a dose de 12,5 a 25 ug/dia e ir aumentando progressivamente a dose em 12,5 a 25 ug/dia a cada 15-30 dias. Pacientes com idade mais elevada, status funcional reduzido e cardiopatia devem ser encaminhados para o cardiologista e/ou submetidos ao teste de estresse antes do início do tratamento com Levotiroxina, a fim de evitar surgimento de isquemia, insuficiência cardíaca e arritmias

(EFFRAIMIDIS; WATT; FELDT-RASMUSSEN, 2021).

De acordo com a literatura, ainda não há consenso sobre o tratamento do hipotireoidismo subclínico em idosos. Quando há níveis séricos de TSH persistentemente acima de 10 mU/L ou TSH entre 4,5-10 mU/L associado a risco cardiovascular elevado o tratamento é recomendado. A decisão médica de tratar deverá, também, ser baseada nas características individuais, comorbidades, status funcional do idoso, risco cardiovascular e na qualidade de vida do paciente. Além disso, as diretrizes são contra o tratamento de hipotireoidismo subclínico em idosos acima de 80 anos (CALISSENDORFF; FALHAMMAR, 2020; SUE; LEUNG, 2020).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, observa-se que os hormônios tireoideanos podem variar de forma fisiológica durante a gestação e níveis de TSH torna-se levemente elevados na fase de senescência. Além disso, medicações utilizadas, alterações no consumo diário de iodo, passagem transplacentária de anticorpos maternos são causas reversíveis de hipotireoidismo que devem ser devidamente investigadas na população. Ademais, foi possível observar que o tratamento do hipotireoidismo subclínico ainda é bastante divergente na literatura, contudo as novas diretrizes e revisões indicam tratamento preferencialmente quando níveis de TSH estão acima de 10 mU/L.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). 223: Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. 6 ed. 2020. v. 135. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003893 Disponível em: [http://unmfm.pbworks.com/w/file/attach/141636558/ACOG%20Bulletin-Thyroid%20Disease%20in %20Pregnancy.pdf](http://unmfm.pbworks.com/w/file/attach/141636558/ACOG%20Bulletin-Thyroid%20Disease%20in%20Pregnancy.pdf).
- AZIM, S.; NASR, C. Subclinical hypothyroidism: When to treat. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 86, n. 2, p. 101–110, fev. 2019. doi : <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.17053>.
- BEKKERING, G. E. *et al.* Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, p. l2006, 14 maio 2019. doi: 10.1136/bmj.l2006.
- BIONDI, B.; CAPPOLA, A. R.; COOPER, D. S. Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*, v. 322, n. 2, p. 153, 9 jul. 2019. doi:10.1001/jama.2019.9052.
- BOWDEN, Sasigarn; GOLDIS, Marina. Congenital Hypothyroidism. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet].,2023. PMID: 32644339. Bookshelf ID: NBK558913. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558913/>>.
- BRADY, J. *et al.* Congenital Hypothyroidism. *Neonatal Network*, v. 40, n. 6, p. 377–385, 1 nov. 2021. doi: 10.1891/11-T-699.
- CALISSENDORFF, J.; FALHAMMAR, H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina*, v. 56, n. 1, p. 40, 19 jan. 2020. doi: 10.3390/medicina56010040.
- CHAKER, L. *et al.* Hypothyroidism. *Nature Reviews. Disease Primers*, v. 8, n. 1, p. 30, 19 maio 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>.
- CHIOVATO, L.; MAGRI, F.; CARLÉ, A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*, v. 36, n. Suppl 2, p. 47–58, 4 set. 2019. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
- EFFRAIMIDIS, G.; WATT, T.; FELDT-RASMUSSEN, U. Levothyroxine Therapy in Elderly Patients With Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 12 mar. 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.641560.
- HASHIMOTO, K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Journal*, v. 69, n. 7, p. 725–738, 2022. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0182.
- HUGHES, K.; EASTMAN, C. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Australian Journal of General Practice*, v. 50, n. 1-2, p. 36–42, 1 fev. 2021. doi: 10.31128/AJGP-09-20-5653.
- KLOSINSKA, M.; KACZYNSKA, A.; BEN-SKOWRONEK, I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns – The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 18 mar. 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.860862.
- PEARCE, E. N. A Comparison of ATA and Updated ACOG Guidelines for Thyroid Disease in Pregnancy. *Clinical Thyroidology*, v. 32, n. 7, p. 317–320, 1 jul. 2020. <https://doi.org/10.1089/ct.2020;32.317-320>.
- SAMUELS, M. H; BERNSTEIN, L. Brain fog in hypothyroidism: What is it, how is it measured, and what can be done about it. *Thyroid*, 13 abr. 2022. DOI: 10.1089/thy.2022.0139.
- SANDES SOLHA *et al.* Screening, diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy. v. 44, n. 10, p. 999–1010, 1 out. 2022. doi: 10.1055/s-0042-1758490.
- SUE, L. Y.; LEUNG, A. M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 21 out. 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.591588.
- VAN TROTSBURG, P. *et al.* Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*, v. 31, n. 3, p. 387–419, 1 mar. 2021. doi: 10.1089/thy.2020.0333.

ÍNDICE REMISSIVO

<i>Anabolizantes</i>	37
<i>Cetoacidose Diabética</i>	18
<i>Diabetes Mellitus</i>	18
<i>Doença de Hashimoto</i>	50
<i>Efeitos adversos</i>	1, 30
<i>Endocrinologia</i>	18, 24
<i>Esteroides</i>	37
<i>Esteroides Anabolizantes Androgênicos</i>	1, 30
<i>Hashimoto</i>	24

<i>Hipertireoidismo</i>	58
<i>Hipotireoidismo</i>	50, 69
<i>Hipotireoidismo congênito</i>	69
<i>Hipotireoidismo subclínico</i>	69
<i>Oftalmopatia de Graves</i>	58
<i>Testosterona</i>	1, 30, 37
<i>Tireoidite Autoimune</i>	50
<i>Tratamento</i>	24

