

Edição IX

Endocrinologia e Medicina Estética

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Etelma Vascão

Gabriela Carminati Lino

Ulysses Razia Cavalcanti

Roberta Schultz Machado Dos Santos

Camila Beatriz Fachini

Laura Heck Zettermann

EP EDITORA
PASTEUR

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Etelma Vascão

Gabriela Carminati Lino

Ulysses Razia Cavalcanti

Roberta Schultz Machado Dos Santos

Camila Beatriz Fachini

Laura Heck Zettermann

2025 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
(Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá - UEM)

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
Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

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 / Freitas G.B.L, Vascão E., Lino G.C.,
Cavalcanti U.R., Santos R. S. M., Fachini C. B., Zettermann L. H. -
Irati: Pasteur, 07/12/2025
1 livro digital; 101 p.; ed. IX; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-306-9
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-306-9>
1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Tratamento Farmacológico
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Prefácio

A interseção entre endocrinologia e medicina estética é um campo fascinante e vital que se revela cada vez mais essencial para a prática clínica contemporânea. É com grande satisfação que apresento este livro, que se propõe a explorar, com profundidade e clareza, os complexos e muitas vezes entrelaçados domínios da endocrinologia e da medicina estética.

Neste livro, o foco principal está nas doenças endócrinas, cujas implicações para a saúde geral e a qualidade de vida são amplamente reconhecidas. A endocrinologia, enquanto especialidade médica, estuda as glândulas e os hormônios que regulam inúmeras funções corporais, desde o crescimento e metabolismo até o equilíbrio do humor e a reprodução. As condições endócrinas, muitas vezes sutis e complexas, podem ter impactos profundos na saúde e no bem-estar dos pacientes, influenciando aspectos que vão além da mera função física e se estendem ao domínio da estética e da autoimagem.

O avanço da medicina estética tem proporcionado uma nova perspectiva sobre como as doenças endócrinas podem influenciar não apenas a saúde interna, mas também a aparência externa e a autoestima dos indivíduos. A compreensão de como as desordens hormonais afetam a pele, a composição corporal e o envelhecimento é crucial para oferecer uma abordagem holística e eficaz no tratamento dos pacientes. Este livro proporciona uma visão abrangente sobre essas questões, integrando a experiência clínica com as mais recentes descobertas científicas.

Cada capítulo foi elaborado com o objetivo de oferecer uma análise detalhada e atualizada sobre os principais distúrbios endócrinos e suas repercussões na medicina estética. O conteúdo foi cuidadosamente organizado para facilitar a compreensão tanto para especialistas da área quanto para profissionais de outras disciplinas que buscam uma visão mais ampla e integrada das interações entre hormônios e estética.

O mérito deste trabalho deve-se ao empenho dos autores, cuja expertise e dedicação foram fundamentais para a realização deste projeto. Eles conseguiram compor um texto que é, ao mesmo tempo, rigoroso e acessível, equilibrando teoria e prática com uma clareza que certamente enriquecerá a prática clínica e acadêmica.

Espero que este livro não apenas sirva como uma referência valiosa para profissionais da endocrinologia e da medicina estética, mas também inspire novas pesquisas e abordagens inovadoras para o tratamento e a gestão das condições endócrinas. A convergência entre essas duas áreas é uma prova da complexidade e da beleza da medicina, onde cada detalhe contribui para a compreensão mais completa do ser humano.

Boa leitura.

Guilherme Barroso L. de Freitas
Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá - UEM
Diretor Científico do Grupo Pasteur

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Sumário

Capítulo 1

ATENÇÃO AO PACIENTE COM SÍNDROME METABÓLICA: USO RACIONAL DE ANTI-HIPERTENSIVOS E ANTIDIABÉTICOS1

Capítulo 2

MODULAÇÃO HORMONAL PERSONALIZADA NA ESTÉTICA FEMININA E MASCULINA: BENEFÍCIOS, RISCOS E CONTROVÉRSIAS10

Capítulo 3

OBESIDADE INFANTIL: FATORES DE RISCO E INTERVENÇÕES PRECOSES20

Capítulo 4

FATORES DE RISCO GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS A DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA28

Capítulo 5

ESTÉTICA E SAÚDE MENTAL: EFEITOS HORMONAIS NO BEM-ESTAR.....33

Capítulo 6

USO DO OZEMPIC COMO ESTRATÉGIA DE CONTROLE DE VÍCIO EM BEBIDA ALCOÓLICA ..44

Capítulo 7

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA METABÓLICA: IMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS, METABÓLICAS E ESTÉTICAS.....55

Capítulo 8

DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A CLÍNICA E O MANEJO70

Capítulo 9

MECANISMOS DE PROGRESSÃO DE SINTOMAS OCULARES NO DIABETES76

Capítulo 10

RELAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NEUROPATIAS87

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 1

ATENÇÃO AO PACIENTE COM SÍNDROME METABÓLICA: USO RACIONAL DE ANTI-HIPERTENSIVOS E ANTIDIABÉTICOS

ANNA JÚLIA ARRAES ALVES DE SOUZA¹
MILLENA MATHEUS FRANÇA¹

¹Discente – Medicina do Centro Universitário de Brasília.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; Obesidade, Tratamento Farmacológico

DOI

10.59290/0032208852

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um dos maiores desafios de saúde pública atualmente por sua alta prevalência e associação com o desenvolvimento de doenças crônicas graves. É caracterizada pela presença de alterações metabólicas, como obesidade abdominal, resistência insulínica, hipertensão arterial e dislipidemia que, juntas, elevam o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCV) (GRUNDY *et al.*, 2005; HOTAMISLIGIL, 2017).

A prevalência global da SM varia entre 20% e 25% da população adulta, alcançando percentuais superiores a 40% em indivíduos acima dos 60 anos, o que reflete o impacto crescente do envelhecimento populacional (IDF, 2005; KATZMARZYK *et al.*, 2019). No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019 indicam que 23,9% da população adulta possui diagnóstico médico de hipertensão arterial autorreferida, e 7,7% de diabetes mellitus autorreferido (BRASIL, 2020). Esses dois agravos são componentes centrais da SM, reforçando sua importância clínica e epidemiológica no cenário nacional.

A complexidade da SM também está relacionada a fatores comportamentais e ambientais, como sedentarismo, padrão alimentar inadequado, sono insuficiente e estresse crônico, que influenciam a fisiopatologia e pioram o prognóstico dos pacientes (KNUTSON & VAN CAUTER, 2008; OMS, 2020). Nesse contexto, aumento da prevalência da obesidade, impulsionado por alterações no estilo de vida e fatores genéticos, potencializa ainda mais o risco de desenvolvimento da SM e suas complicações (TURNBAUGH *et al.*, 2006).

O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão integrada da atenção farmacológica ao

paciente com síndrome metabólica, enfatizando o uso racional de anti-hipertensivos e antidiabéticos orais no contexto da obesidade, considerando fisiopatologia, diagnóstico, medidas não farmacológicas e estratégias terapêuticas.

METODO

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura, com foco na identificação, seleção e análise crítica de publicações científicas e diretrizes clínicas relevantes relacionadas à síndrome metabólica, obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2. A busca foi realizada em setembro de 2025, nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, além de documentos oficiais emitidos por organizações nacionais e internacionais de referência na área da saúde.

Foram priorizadas diretrizes clínicas atualizadas, consensos de especialistas, artigos de revisão e estudos originais amplamente reconhecidos pela comunidade científica, com preferência por publicações dos últimos dez anos. Contudo, trabalhos clássicos e essenciais para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos também foram incluídos quando ainda considerados válidos e frequentemente referenciados em documentos contemporâneos.

As diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) e Organização Mundial da Saúde (OMS) foram adotadas como principais referências para fundamentar as condutas clínicas e recomendações terapêuticas apresentadas.

A análise das fontes buscou integrar aspectos fisiopatológicos, critérios diagnósticos, abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, além de estratégias de acompanhamento multidisciplinar, com o objetivo de

oferecer uma síntese crítica e aplicada sobre o manejo da síndrome metabólica. A elaboração do texto buscou equilibrar rigor técnico, atualidade das evidências e aplicabilidade prática, especialmente no contexto clínico brasileiro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos Fisiopatológicos da Síndrome Metabólica

A fisiopatologia da síndrome metabólica (SM) é multifatorial e envolve a interação entre fatores genéticos, ambientais e alterações metabólicas adquiridas ao longo da vida. O quadro clínico da SM reflete uma sobreposição de mecanismos endócrinos, inflamatórios e cardiovasculares que se interconectam e reforçam mutuamente. Em condições normais, a insulina atua promovendo a captação de glicose pelos tecidos e inibindo sua produção hepática. No entanto, na presença de resistência insulínica, esses efeitos são atenuados, o que leva à produção aumentada de insulina compensatória, hiperglicemia, aumento da lipólise e disfunção endotelial (DEFRONZO & FERRANNINI, 2021).

A resistência à insulina contribui também para o surgimento da dislipidemia aterogênica, caracterizada por níveis elevados de triglicérides, redução do HDL-colesterol e presença de partículas pequenas e densas de LDL-colesterol, perfil que favorece o acúmulo lipídico na parede vascular e acelera o processo aterosclerótico. Esse padrão dislipidêmico está frequentemente associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau, mediado por citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 (SBC, 2022).

Outro componente fisiopatológico relevante é a hipertensão arterial, que resulta da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento do tônus simpático, retenção de sódio e remodelação vascular. Além disso, o es-

trêsse oxidativo e a inflamação reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico, comprometendo a função endotelial e a vasodilatação (KAN-NEL, 2002).

A obesidade abdominal, especialmente a acumulação de tecido adiposo visceral, exerce papel central nesse contexto. Este tecido, metabolicamente ativo, secreta substâncias inflamatórias que agravam a resistência à insulina e contribuem para o agravamento do quadro metabólico (BENSUSSEN *et al.*, 2023).

A disbiose, definida como o desequilíbrio na composição da microbiota, pode aumentar a permeabilidade intestinal, facilitando a entrada de lipopolissacarídeos na circulação e intensificando a inflamação sistêmica (TURNBAUGH *et al.*, 2006).

Dessa forma, a síndrome metabólica constitui um ciclo patológico de retroalimentação entre resistência insulínica, obesidade visceral, dislipidemia, inflamação crônica e hipertensão arterial. Compreender esses mecanismos interligados é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, intervenção precoce e tratamento integrado.

Critérios Diagnósticos e Estratificação de Risco

O diagnóstico da síndrome metabólica (SM) passou por sucessivas reformulações, refletindo a busca por critérios mais objetivos e aplicáveis (**Tabela 1.1**). A primeira definição formal foi estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1998), que considerava obrigatória a presença de resistência insulínica associada a outros fatores, como obesidade, hipertensão ou dislipidemia. Em 2001, o *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) simplificou a proposta, permitindo o diagnóstico a partir de três dos cinco critérios: obesidade abdominal,

triglicérides elevados, HDL-colesterol reduzido, pressão arterial elevada ou glicemia de jejum alterada (GRUNDY *et al.*, 2005).

Posteriormente, a *International Diabetes Federation* (IDF, 2006) reforçou a obesidade central como requisito essencial, ajustando pontos de corte por etnia, enquanto a *American Heart Association* (AHA) e o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) revisaram os critérios do ATP III, reduzindo o ponto de corte da glicemia de jejum e incluindo pacientes em uso de fármacos específicos (GRUNDY *et al.*, 2005).

Essas mudanças consolidaram a SM como um constructo clínico voltado à identificação precoce de indivíduos sob maior risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, ressaltando a importância do diagnóstico oportuno (WHO, 1999).

Tratamento Não Farmacológico

A abordagem não farmacológica representa a base do tratamento da síndrome metabólica (SM), sendo considerada a primeira intervenção terapêutica com potencial de retardar ou até evitar a necessidade de medicação. Modificações no estilo de vida, principalmente na alimentação e na prática de atividade física, são essenciais para o controle dos componentes da SM e para a prevenção de suas complicações.

O padrão alimentar adotado exerce influência direta sobre os fatores metabólicos relacionados à síndrome. Dietas como a mediterrânea, rica em azeite de oliva, peixes, nozes, frutas e vegetais, têm se mostrado eficazes na redução de processos inflamatórios e na melhora do perfil lipídico. O estudo PREDIMED demonstrou que a adesão a esse padrão alimentar está associada à redução significativa de eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco (ESTRUCH *et al.*, 2013). De forma semelhante, a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hy-*

pertension), que prioriza alimentos naturais como frutas, legumes, grãos integrais e laticínios com baixo teor de gordura, possui evidências robustas de eficácia no controle da pressão arterial, sendo recomendada por entidades como a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2020).

A prática regular de atividade física também é componente fundamental do manejo da SM. Recomenda-se a realização de exercícios aeróbicos e resistidos, somando entre 150 e 300 minutos semanais, visando à melhora da sensibilidade à insulina, controle do peso corporal, redução da gordura visceral e benefícios adicionais sobre o humor e a qualidade do sono (OMS, 2020). A perda ponderal entre 5% e 10% do peso corporal inicial, já é suficiente para promover melhorias clínicas importantes. Estratégias que associam reeducação alimentar, atividade física e apoio psicoterapêutico têm maior taxa de adesão e sustentação a longo prazo (ABESO, 2016).

Outro fator de impacto considerável é o tabagismo, que exerce efeitos negativos sobre os componentes da SM ao favorecer resistência insulínica, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, aumentando significativamente o risco cardiovascular (GRUNDY *et al.*, 2005; HOTAMISLIGIL, 2017). Por esse motivo, a cessação do tabaco deve ser promovida de forma ativa. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024) recomenda intervenções combinadas, incluindo aconselhamento profissional, suporte psicológico e, quando necessário, uso de terapias farmacológicas como bupropiona, ou reposição de nicotina. Além de seus efeitos sobre o risco cardiovascular, a interrupção do tabagismo contribui para melhora da sensibilidade à insulina e controle metabólico (ABESO, 2016).

Além disso, aspectos comportamentais como qualidade do sono e gerenciamento do es-

três não devem ser negligenciados. A privação de sono e o estresse crônico estão associados ao aumento da secreção de cortisol e ao desequilíbrio hormonal, impactando negativamente o apetite, o metabolismo da glicose e o acúmulo de gordura visceral. Tais fatores elevam o risco de obesidade e diabetes tipo 2 (KNUTSON & VAN CAUTER, 2008).

Portanto, a abordagem não farmacológica da síndrome metabólica deve ser abrangente, contínua e integrada a um plano terapêutico individualizado, com foco em intervenções sustentáveis e suporte multiprofissional.

Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial na Síndrome Metabólica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das condições mais prevalentes em indivíduos com síndrome metabólica, resultado de múltiplos fatores como hiperinsulinemia, inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e retenção de sódio (HALL *et al.*, 2015). O tratamento eficaz da HAS nesse contexto visa não apenas o controle da pressão arterial, mas também a proteção de órgãos-alvo e a melhoria do prognóstico cardiovascular (SBC, 2020).

Classes de Anti-hipertensivos e Racional de Uso

A escolha da terapia deve considerar não apenas a eficácia antipertensiva, mas também os efeitos metabólicos dos fármacos. Destacam-se:

IECA e BRA: Demonstram benefícios renais e cardiovasculares, além de potencial ação anti-inflamatória. Reduzem a progressão de microalbuminúria e são considerados pilares no tratamento de hipertensos com síndrome metabólica (SBC, 2020).

Diuréticos tiazídicos (ex: hidroclorotiazida, clortalidona): Apesar da eficácia, podem elevar a glicemia e os triglicerídeos. A clortalidona, por ter meia-vida mais longa, é mais eficaz para

controle sustentado, mas o risco metabólico exige monitoramento (JAMES *et al.*, 2014).

BCCs (ex: anlodipino, nifedipino): Têm ação eficaz e segura em pacientes com síndrome metabólica. Não interferem negativamente no metabolismo da glicose ou lipídios (SBC, 2020).

Betabloqueadores: Os tradicionais (ex: atenolol, propranolol) tendem a causar ganho de peso e resistência à insulina. No entanto, os vasodilatadores (carvedilol e nebivolol) têm perfil mais favorável e podem ser utilizados com maior segurança (SBC, 2020).

A combinação de fármacos é muitas vezes necessária para atingir o controle adequado, especialmente em pacientes com múltiplos fatores de risco.

Evidências Clínicas e Recomendações Atuais

Estudos como o ALLHAT, ASCOT e SPRINT mostraram a superioridade de determinadas combinações e o benefício de alvos pressóricos mais agressivos (<130/80 mmHg), especialmente em pacientes de alto risco cardiovascular (ALLHAT, 2002; DAHLÖF *et al.*, 2005; SRG, 2015). Diretrizes da SBC, ESH/ESC e AHA/ACC reforçam a importância de estratégias individualizadas, com foco na proteção renal, cardíaca e cerebral (WHELTON *et al.*, 2018; SBC, 2020).

Além disso, intervenções não farmacológicas, como dieta com redução de sal (DASH), prática regular de atividade física, perda de peso e abandono do tabagismo, devem caminhar lado a lado com a farmacoterapia (KLEIN *et al.*, 2004).

Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus Tipo 2 no Contexto da Obesidade

O tratamento do DM2 em pacientes com obesidade precisa ir além da redução da glice-

mia. O foco moderno está na redução de eventos cardiovasculares, proteção renal e melhora da qualidade de vida (ADA, 2024; SBD, 2023). O tratamento deve ser escalonado, iniciando com medidas não farmacológicas e avançando conforme necessidade clínica. Os principais antidiabéticos orais são:

- Metformina: Primeiro fármaco de escolha. Reduz a produção hepática de glicose e melhora a sensibilidade à insulina (SBD, 2023).
- iSGLT2 (ex: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina): Promovem glicosúria, auxiliam na perda de peso e têm efeito diurético leve. Estudos como o EMPA-REG e DAPA-HF demonstraram redução significativa em hospitalizações por IC e eventos cardiovasculares (ZINMAN *et al.*, 2015; MCMURRAY *et al.*, 2019).
- Agonistas de GLP-1 (ex: liraglutida, semaglutida): Imitam o hormônio incretina, reduzindo o apetite e retardando o esvaziamento gástrico. Efeitos robustos na perda de peso e redução de risco cardiovascular (ADA, 2024).
- Inibidores da DPP-4 (ex: sitagliptina, linagliptina): Têm ação modesta sobre a glicemia, mas

são seguros e bem tolerados. Opção em pacientes idosos ou com comorbidades que contraindicam outros fármacos.

- Sulfonilureias e glinidas: Efetivas, mas associadas a hipoglicemia e ganho de peso. Hoje são consideradas opções secundárias.
- Tiazolidinedionas (ex: pioglitazona): Melhoram a sensibilidade à insulina, mas estão associadas ao ganho de peso e retenção hídrica, devendo ser evitadas em pacientes com IC ou risco aumentado de fraturas.

A ADA e a SBD recomendam a personalização do tratamento com base em critérios clínicos como: presença de doença cardiovascular ou renal; risco de hipoglicemia; necessidade de controle de peso corporal; acesso e custo dos medicamentos; preferência do paciente (ADA, 2024; SBD, 2023).

A complexidade da síndrome metabólica exige uma abordagem interprofissional coordenada, com envolvimento de diferentes áreas para abordar os múltiplos aspectos da doença: clínicos, metabólicos, psicológicos e sociais (**Tabela 1.1**) (WHO, 2023).

Tabela 1.1 Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica segundo diferentes instituições

Instituição/ Ano	Circunferência Abdominal	Triglicerídeos	HDL- Colesterol	Pressão Arterial	Glicemia de Jejum	Outros
NCEP-ATP III (2001)	>102 cm (homens); >88 cm (mulheres)	≥150 mg/dL	<40 mg/dL (H); <50 mg/dL (M)	≥130/85 mmHg	≥110 mg/dL	
IDF (2006)	≥90 cm (H) e ≥80 cm (M) para asiáticos; valores espe- cíficos por etnia	≥150 mg/dL	<40 mg/dL (H); <50 mg/dL (M)	≥130/85 mmHg	≥100 mg/dL	Obesidade central obrigatória
AHA/NHLBI (2005)	>102 cm (H); >88 cm (M)	≥ 150 mg/dL	<40 mg/dL (H); <50 mg/dL (M)	≥130/85 mmHg	≥100 mg/dL	
WHO (1998)	IMC >30 kg/m ² ou *RCQ >0,9 (H); >0,85 (M)	≥150 mg/dL e/ou DL-C <35 mg/dL em homens ou <39 mg/dL em mulheres	<35 mg/dL (H); <39 mg/dL (M)	≥140/90 mmHg	≥110 mg/dL ou TOTG alterado	Microalbuminúria

Fonte: Elaboração própria com base em WHO (1998), NCEP-ATP III (2001), IDF (2006), AHA/NHLBI (2005). **Legenda:** H – Homens; M – Mulheres; RCQ – Relação cintura/quadril; TOTG – Teste oral de tolerância à glicose.

CONCLUSÃO

A síndrome metabólica representa um importante desafio em saúde pública devido à sua natureza multifatorial e ao impacto sistêmico sobre o organismo. Este trabalho apresentou uma revisão integrada que contemplou desde os mecanismos fisiopatológicos até o diagnóstico, passando por intervenções não farmacológicas e, especialmente, pela atenção farmacológica voltada ao uso racional de anti-hipertensivos e antidiabéticos orais no contexto da obesidade. Evidenciou-se que o manejo adequado requer individualização da terapêutica, com escolha criteriosa de medicamentos que minimizem efeitos adversos metabólicos e promovam benefícios cardiovasculares e renais.

Além disso, ficou claro que a efetividade do tratamento depende de uma abordagem multidisciplinar, de longo prazo, que considere também fatores psicossociais e ambientais. No entanto, persistem lacunas importantes, como a ausência de consenso diagnóstico universal, a escassez de dados sobre populações específicas e a limitada incorporação de tecnologias para estratificação de risco e acompanhamento clínico.

Assim, o aprimoramento das estratégias terapêuticas e de políticas públicas que favoreçam ambientes saudáveis e acesso equitativo aos cuidados deve ser priorizado, de forma a ampliar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos indivíduos com síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, s. 1, p. S1–S167, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-Sint>.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 12/09/2025.

BENSUSSEN, A.; TORRES-MAGALLANES, F.; ÁLVAREZ-BUYLLA, E. Molecular tracking of insulin resistance and inflammation development on visceral adipose tissue. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1014778.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Brasília: IBGE, 2020.

DEFRONZO, R.A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, v. 14, n. 3, p. 173–194, 1991. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.

HALL, J.E. *et al.* Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Research*, v. 116, n. 6, p. 991–1006, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, p. 177–185, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>.

IDF – INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2006.

JAMES, P.A. *et al.* Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*, v. 311, n. 5, p. 507–520, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.

KANNEL, W.B. The Framingham Study: A Decades-Long Study of Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, v. 15, n. 6, p. 1–4, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)02951-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)02951-1).

KATZMARZYK, P.T. *et al.* Obesity, cardiometabolic risk, and physical activity across the lifespan. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 62, p. 256–262, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.01.009>.

KLEIN, S. *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association. *Circulation*, v. 110, n. 18, p. 2952–2967, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E>.

KNUTSON, K.L.; VAN CAUTER, E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1129, p. 287–304, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1417.033>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diretrizes sobre atividade física e comportamento sedentário. Genebra: OMS, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>. Acesso em: 12/09/2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024. São Paulo: SBD, 2023. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/images/DIRETRIZES_SBD_2023_2024.pdf. Acesso em: 12/09/2025.

TURNBAUGH, P.J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v. 444, p. 1027–1031, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05414>.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 12/09/2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Toolkit for delivering the WHO Framework Convention on Tobacco Control in primary care. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/377825/9789240096431-eng.pdf>. Acesso em: 12/09/2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.

WHELTON, P.K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*, v. 71, n. 6, p. e13–e115, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 2

MODULAÇÃO HORMONAL PERSONALIZADA NA ESTÉTICA FEMININA E MASCULINA: BENEFÍCIOS, RISCOS E CONTROVÉRSIAS

MARIA LUIZA LOPES LAMIM¹

¹Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Poços de Caldas.

Palavras-chave: Modulação Hormonal Personalizada; Estética Hormonal; Bioética Médica

DOI

10.59290/0212119532

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A modulação hormonal personalizada (MHP) tem emergido como uma proposta inovadora dentro da medicina estética contemporânea, ao integrar fundamentos endocrinológicos, fisiológicos e moleculares com objetivos de rejuvenescimento e otimização da aparência corporal (ROSSET *et al.*, 2025). Essa abordagem parte do princípio de que os hormônios sexuais e adrenais - como estrogênios, progesterona, testosterona e deidroepiandrosterona (DHEA) - exercem papel determinante na integridade estrutural e funcional da pele, do tecido subcutâneo e da musculatura, influenciando diretamente a elasticidade, a textura, o colágeno e a distribuição de gordura corporal (BARR *et al.*, 2022).

Estudos indicam que o declínio hormonal natural decorrente do envelhecimento está associado a alterações estéticas significativas, incluindo a diminuição da espessura dérmica, redução do conteúdo de colágeno e aumento da flacidez cutânea (LI *et al.*, 2024). Em mulheres, a queda dos níveis de estrogênio após a menopausa provoca uma redução de até 30% na espessura da pele durante os primeiros cinco anos, refletindo diretamente em alterações estéticas e funcionais (YURENEVA, 2024). Nos homens, a andropausa manifesta-se de forma mais gradual, com declínio progressivo da testosterona, o que resulta em redução da massa muscular, aumento da adiposidade e perda da densidade dérmica (BASARIA, 2021).

Diante desse cenário, a MHP propõe a individualização terapêutica com base em perfis hormonais e biomarcadores, objetivando restaurar o equilíbrio endócrino e, consequentemente, melhorar os parâmetros estéticos (ROSSET *et al.*, 2025). Essa estratégia difere das reposições hormonais convencionais por buscar personalizar o tratamento segundo variáveis genéticas, metabólicas e clínicas de cada indivíduo,

incorporando princípios da medicina de precisão (FRONTIERS IN REPRODUCTIVE HEALTH, 2025).

No contexto feminino, evidências sugerem que a modulação estrogênica adequada pode promover aumento significativo da espessura da pele e da produção de colágeno, além de melhorar a hidratação e a elasticidade cutânea (BARR *et al.*, 2022). Já em homens, a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona está relacionada à melhora da composição corporal, da tonicidade muscular e da firmeza da pele, impactando positivamente a estética global (BASARIA, 2021).

Apesar dos potenciais benefícios, a MHP permanece envolta em controvérsias éticas e científicas. A literatura aponta para riscos importantes, como aumento da incidência de eventos tromboembólicos, neoplasias hormônio-dependentes e efeitos metabólicos adversos, especialmente quando aplicada sem critérios clínicos rigorosos (ROSSET *et al.*, 2025; LI *et al.*, 2024). Além disso, o uso de formulações compostas de hormônios biodênticos, muitas vezes produzidas sem padronização adequada, levanta preocupações quanto à segurança, à dose e à reprodutibilidade dos resultados (TAYLOR *et al.*, 2017).

Outro ponto de debate refere-se ao uso da MHP para fins estritamente estéticos. Embora haja evidências preliminares de melhora cutânea, as diretrizes internacionais enfatizam que as terapias hormonais não devem ser prescritas exclusivamente para rejuvenescimento, dada a ausência de estudos clínicos randomizados e de longo prazo (YURENEVA, 2024; ROSSET *et al.*, 2025).

Com o avanço das tecnologias ômicas – genômica, transcriptômica e metabolômica - e o desenvolvimento de plataformas de farmacologia de precisão, a MHP desponta como uma fronteira promissora da medicina estética. A integração entre endocrinologia, biotecnologia e

estética poderá, em futuro próximo, permitir a individualização completa das terapias hormonais, aumentando a eficácia e minimizando riscos (FRONTIERS IN REPRODUCTIVE HEALTH, 2025; LI *et al.*, 2024).

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise crítica dos fundamentos fisiológicos e moleculares da modulação hormonal personalizada, dos critérios de indicação clínica, dos benefícios e riscos associados, das controvérsias éticas que permeiam sua aplicação e das perspectivas futuras da MHP na estética feminina e masculina, buscando, compilar evidências científicas atualizadas para orientar práticas mais seguras e eficazes dentro da medicina estética contemporânea.

METODO

O presente capítulo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa com abordagem sistematizada, com o objetivo de reunir, analisar criticamente e integrar as principais evidências científicas sobre a modulação hormonal personalizada (MHP) na estética feminina e masculina. Essa metodologia foi escolhida por permitir a síntese de diferentes tipos de estudos, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e artigos conceituais, oferecendo uma visão abrangente e atual sobre o tema (ROTHER, 2007).

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, *Web of Science* e SciELO, entre janeiro de 2018 e outubro de 2025. Os descritores utilizados, combinados com operadores booleanos, incluíram: “*hormone modulation*”, “*bioidentical hormone therapy*”, “*personalized hormonal therapy*”, “*aesthetic medicine*”, “*skin aging*”, “*testosterone therapy*”, “*menopause*”, “*nadropause*”, “*precision pharmacology*” e “*genomic medicine*”. A busca foi limitada a estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Os critérios de inclusão compreenderam: (a) artigos originais ou revisões que abordassem o uso clínico ou experimental da modulação hormonal com finalidade estética; (b) estudos que discutissem mecanismos moleculares, fisiológicos e dermatológicos relacionados à ação hormonal sobre a pele e tecidos adjacentes; (c) revisões ou ensaios clínicos sobre segurança, eficácia e controvérsias éticas associadas à terapia hormonal; e (d) publicações que apresentassem perspectivas de integração com genômica ou farmacologia de precisão. Foram excluídos artigos que tratassem exclusivamente de terapia hormonal voltada à fertilidade, endocrinopatias não relacionadas à estética, e publicações com metodologia inadequada ou duplicadas.

A triagem inicial resultou em 136 artigos; após a leitura dos resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade, 41 estudos foram selecionados para análise detalhada. O processo de seleção seguiu as recomendações da diretriz PRISMA para revisões narrativas (TRICCO *et al.*, 2018), garantindo transparência na escolha e reprodutibilidade do método.

A análise qualitativa dos textos incluiu a identificação de quatro eixos temáticos principais:

1. Fundamentos fisiológicos e moleculares da MHP;
2. Critérios clínicos e indicações estéticas;
3. Benefícios e riscos da modulação hormonal; e
4. Controvérsias bioéticas e perspectivas futuras, com ênfase na integração entre endocrinologia, farmacogenômica e medicina personalizada.

Cada eixo foi explorado de forma crítica, buscando correlacionar os achados científicos com as práticas clínicas emergentes na medicina estética. Além disso, os dados foram comparados e discutidos à luz das diretrizes publicadas por sociedades médicas, como a *North A-*

merican Menopause Society (NAMS), a *Endocrine Society* e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), que têm se posicionado de forma cautelosa quanto ao uso da terapia hormonal com fins puramente estéticos (TAYLOR *et al.*, 2017; ROSSET *et al.*, 2025; YURENEVA, 2024).

Para garantir rigor metodológico e confiabilidade das informações, as referências incluídas foram verificadas quanto à indexação, fator de impacto, número de citações e consistência metodológica. Os estudos mais recentes (2022–2025) receberam ênfase especial, de modo a refletir o estado atual da arte sobre a modulação hormonal personalizada aplicada à estética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos Fisiológicos e Moleculares da MHP

A modulação hormonal personalizada (MHP) fundamenta-se no princípio de que os hormônios sexuais - especialmente estrogênio, progesterona, testosterona e dehidroepiandrosterona (DHEA) - exercem papel essencial na manutenção da integridade cutânea, muscular e metabólica, influenciando diretamente processos de regeneração e envelhecimento tecidual (NAHAS *et al.*, 2022). A redução progressiva desses hormônios, observada tanto no envelhecimento feminino quanto masculino, acarreta alterações estruturais significativas, como a diminuição da espessura dérmica, da síntese de colágeno e da elasticidade da pele (FARAGE *et al.*, 2021).

Em nível molecular, os hormônios sexuais modulam a expressão de genes envolvidos na homeostase celular, inflamação e metabolismo energético. Estudos recentes demonstram que a ativação de receptores hormonais nucleares - como o receptor estrogênico α (ER α) e o receptor androgênico (AR) - regula a transcrição de proteínas estruturais, como colágeno tipo I e III,

elastina e fibronectina, além de fatores de crescimento, como IGF-1 e TGF- β (FINKELSTEIN *et al.*, 2023; LEE *et al.*, 2023).

A DHEA, por exemplo, tem sido associada à melhora da hidratação cutânea, aumento da espessura dérmica e da densidade colagênica, com efeitos visíveis na redução da flacidez e rugas finas (RAUDASCHL *et al.*, 2022). Do mesmo modo, a testosterona exerce influência anabólica sobre o tecido muscular e o metabolismo lipídico, favorecendo a composição corporal e o contorno facial, aspectos frequentemente explorados na medicina estética masculina (GILL *et al.*, 2020).

Entretanto, a aplicação terapêutica desses mecanismos exige precisão, uma vez que a modulação hormonal desbalanceada pode induzir hiperplasia endometrial, ginecomastia, acne, alopecia e dislipidemias (TAYLOR *et al.*, 2017). Assim, compreender os fundamentos fisiológicos da MHP é condição indispensável para garantir segurança e previsibilidade terapêutica.

Crítérios Clínicos e Indicações Estéticas

A determinação dos critérios clínicos para a modulação hormonal personalizada (MHP) exige abordagem multifatorial, integrando avaliação clínica, bioquímica e psicossocial do paciente. O processo deve iniciar com anamnese detalhada, investigação de sintomas de deficiência hormonal (fadiga, redução da libido, flacidez cutânea, alterações do humor e redistribuição adiposa), seguida de avaliação laboratorial abrangente, incluindo dosagens séricas de estradiol, progesterona, testosterona total e livre, DHEA, cortisol e hormônio luteinizante (LH) (NAHAS *et al.*, 2022; FINKELSTEIN *et al.*, 2023).

Em mulheres, a MHP é usualmente indicada nas fases de perimenopausa e pós-menopausa, quando há declínio acentuado de estrogênios e progesterona. A restauração desses níveis hormonais pode promover melhora da espessura

dérmica, vascularização cutânea e elasticidade facial (YURENEVA, 2024). Além disso, há evidências de que o uso tópico ou sistêmico de estriol e progesterona bioidênticos reduz a xerose cutânea e a rugosidade, com impacto positivo na percepção estética e na autoestima (FARAGE *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2023).

Nos homens, a modulação visa restaurar níveis fisiológicos de testosterona reduzidos pela andropausa, revertendo a perda de massa magra, a diminuição da densidade óssea e a flacidez muscular (GORDON *et al.*, 2023). A ação androgênica melhora o metabolismo basal, reduz o acúmulo de gordura abdominal e contribui para um contorno corporal mais definido, com benefícios indiretos à estética facial e corporal (GILL *et al.*, 2020).

Na prática estética contemporânea, observa-se a integração da MHP com terapias regenerativas e bioestimulantes, como platelet-rich plasma (PRP), peptídeos e fatores de crescimento, objetivando potencializar o rejuvenescimento global e a regeneração tecidual (ROSSET *et al.*, 2025). Essa combinação busca alinhar otimização metabólica e reparação cutânea, mas exige acompanhamento rigoroso para evitar hiper-respostas hormonais e efeitos adversos cumulativos.

As diretrizes internacionais mantêm posição cautelosa sobre o uso estético de hormônios, salientando que a reposição deve limitar-se a quadros clínicos com comprovação laboratorial de deficiência hormonal (ENDROCRINE SOCIETY, 2023; NAMS, 2022). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolologia (SBEM, 2023) reforça que a terapia bioidêntica manipulada, amplamente divulgada em clínicas de estética, carece de evidência robusta e pode apresentar variações de concentração e biodisponibilidade.

Em síntese, a MHP deve ser compreendida como uma intervenção médica complexa e interdisciplinar, que ultrapassa o campo da estéti-

ca e exige respaldo científico, diagnóstico preciso e acompanhamento contínuo. A seguir, **(Tabela 2.1)**, sintetiza as principais evidências comparativas da literatura recente sobre as indicações clínicas e estéticas da MHP.

Benefícios e Riscos da Modulação Hormonal Personalizada

Os benefícios da modulação hormonal personalizada (MHP) na estética derivam, em grande parte, da reintegração fisiológica dos níveis hormonais relacionados à juventude tecidual, com impacto direto sobre o metabolismo dérmico, muscular e ósseo. A literatura contemporânea descreve melhora em parâmetros objetivos e subjetivos, como elasticidade cutânea, firmeza, densidade colagênica, disposição física, libido e composição corporal (ZHU *et al.*, 2024; NAHAS *et al.*, 2022).

No tecido cutâneo, o estrogênio e a testosterona estimulam a expressão de genes ligados à síntese de colágeno tipo I e III, elastina e ácido hialurônico, regulando vias moleculares como PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK e TGF- β /Smad, responsáveis pela renovação dérmica e pelo equilíbrio entre síntese e degradação da matriz extracelular (LEE *et al.*, 2023; FINKELSTEIN *et al.*, 2023). Esses mecanismos justificam o crescente interesse pela MHP como ferramenta de rejuvenescimento sistêmico, especialmente quando associada a terapias regenerativas ou à otimização nutricional.

Além dos efeitos estéticos, a modulação hormonal tem sido associada a melhorias metabólicas significativas, incluindo redução da gordura visceral, aumento da sensibilidade à insulina e melhora do perfil lipídico (GORDON *et al.*, 2023). Em indivíduos hipogonádicos, observa-se restauração da massa magra e aumento da força muscular, contribuindo para um contorno corporal mais jovem e harmônico (GILL *et al.*, 2020).

Entretanto, a literatura científica evidencia uma zona de risco clínico que não pode ser negligenciada. O uso prolongado de hormônios, sobretudo em doses suprafisiológicas ou em indivíduos eugonádicos, pode desencadear eventos tromboembólicos, hepatotoxicidade, ginecomastia, disfunções endometriais e estimulação proliferativa em tecidos hormônio-dependentes (TAYLOR *et al.*, 2017; MURPHY *et al.*, 2021).

Os riscos tornam-se mais relevantes quando a MHP é baseada em compostos manipulados ou não regulamentados, nos quais há variação da concentração e da biodisponibilidade, dificultando a previsibilidade clínica (SBEM, 2023). Além disso, estudos apontam discrepâncias significativas entre rótulos e concentrações reais de hormônios em produtos comercializados como “bioidênticos naturais”, o que eleva o risco de superdosagem e efeitos adversos cumulativos (ROSSET *et al.*, 2025).

Em meta-análises recentes, observa-se que os benefícios estéticos relatados são, em muitos casos, subjetivos e de curto prazo, enquanto os riscos, ainda que menos frequentes, tendem a se manifestar em longo prazo, especialmente na ausência de monitoramento laboratorial (ZHU *et al.*, 2024; YURENEVA, 2024). Essa discrepância evidencia a necessidade de protocolos clínicos padronizados e de maior rigor na seleção de candidatos à terapia, priorizando sempre o princípio bioético da não maleficência (BEAUCHAMP & CHILDRESS, 2019).

A seguir (**Tabela 2.2**) sintetiza os principais estudos que avaliaram benefícios, riscos e limitações da MHP aplicada à estética, destacando o tipo de intervenção, desfechos e conclusões críticas.

Os resultados convergem para uma constatação central: a MHP não deve ser interpretada como mera ferramenta estética, mas como in-

tervenção médica de alta complexidade, que demanda supervisão interdisciplinar e constante avaliação de risco-benefício.

Embora o rejuvenescimento cutâneo e a melhora da vitalidade corporal sejam evidências recorrentes, os efeitos adversos potencialmente graves e a ausência de padronização farmacológica justificam uma postura clínica conservadora. Assim, a consolidação da MHP como prática legítima na estética requer ensaios clínicos randomizados de longo prazo, controle rigoroso de formulações manipuladas e protocolos éticos que assegurem transparência e consentimento informado.

Controvérsias Bioéticas e Perspectivas Futuras

A aplicação da modulação hormonal personalizada (MHP) na estética é permeada por controvérsias que transcendem o campo biomédico, alcançando dimensões éticas, epistemológicas e regulatórias. O debate contemporâneo gira em torno de três eixos centrais: a medicalização da estética, a autonomia do paciente frente à beneficência médica e a fragilidade da evidência científica que fundamenta tais práticas (SANTOS & RIBEIRO, 2023).

O princípio da autonomia garante ao indivíduo o direito de escolher intervenções sobre o próprio corpo, inclusive com finalidades estéticas. Contudo, a autonomia ética é condicionada pela informação adequada e pela ausência de coerção comercial ou ideológica (BEAUCHAMP & CHILDRESS, 2019). No caso da MHP, essa autonomia é frequentemente comprometida pela publicidade persuasiva e pela promessa de “rejuvenescimento natural”, o que cria uma zona de vulnerabilidade moral, especialmente entre mulheres em transição hormonal (FERREIRA & LOPES, 2022).

Sob a ótica da beneficência e não maleficência, a MHP levanta questões quanto ao equilíbrio entre benefício estético e risco sistêmico.

O uso de hormônios sem deficiência comprovada configura, segundo diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2023), uma prática eticamente questionável e potencialmente iatrogênica. A literatura mostra que parte significativa dos profissionais que prescrevem terapias hormonais “*anti-aging*” não segue protocolos laboratoriais padronizados, o que acentua a imprevisibilidade clínica e o risco de dano irreversível (MURPHY *et al.*, 2021).

Outro ponto crítico reside na comercialização de terapias hormonais bioidênticas manipuladas, cuja regulação é incipiente. Embora anunciadas como alternativas “seguras e naturais”, essas formulações frequentemente não passam por testes de equivalência farmacológica e estabilidade, o que compromete sua segurança e eficácia (TAYLOR *et al.*, 2017). Sob o ponto de vista ético, isso tensiona o princípio da justiça distributiva, pois cria desigualdade de acesso a tratamentos seguros e cientificamente

validados, favorecendo grupos socioeconômicos com maior poder aquisitivo.

A bioética de quarta geração, que inclui dimensões como integridade genômica e sustentabilidade humana, amplia o debate sobre a MHP. O avanço da farmacogenômica e da medicina de precisão sugere que, futuramente, os protocolos hormonais poderão ser delineados com base em assinaturas genéticas individuais, minimizando riscos e otimizando resultados (ZHANG *et al.*, 2024). Essa perspectiva, contudo, exige novas estruturas regulatórias e marcos éticos, capazes de equilibrar inovação e segurança, sem transformar a estética em um campo de experimentação biológica.

Em síntese, o futuro da MHP dependerá de três eixos de consolidação: (1) fortalecimento da base científica por meio de ensaios clínicos de longo prazo; (2) definição de diretrizes éticas e regulatórias claras para uso estético; e (3) incorporação responsável da genômica e da inteligência artificial na personalização terapêutica.

Tabela 2.1 Evidências comparativas sobre critérios e indicações clínicas da MHP

Autor/Ano	População estudada	Tipo de hormônio/ modulação	Objetivos terapêuticos	Resultados estéticos e clínicos	Recomendações e limitações
YURENEVA (2024)	Mulheres pós-menopausa (n=210)	Estradiol e progesterona bioidênticos	Reduzir sintomas vasomotores e melhora cutânea	Melhora da hidratação e elasticidade dérmica	Recomendado apenas com deficiência confirmada
GORDON; WU; RAO (2023)	Homens >50 anos (n=312)	Testosterona transdérmica personalizada	Restaurar níveis androgênicos	Aumento de massa magra e firmeza cutânea	Requer monitoramento de PSA e hematócrito
ROSSET <i>et al.</i> (2025)	Mulheres e homens (n=120)	MHP associada a PRP e peptídeos	Estimular regeneração dérmica	Melhora sinérgica de textura e colágeno facial	Estudo experimental – seguimento curto
NAHAS <i>et al.</i> (2022)	Revisão narrativa	Estrogênio, progesterona, DHEA	Integrar endocrinologia e estética	Evidências favoráveis em elasticidade e metabolismo cutâneo	Falta padronização de doses
LEE <i>et al.</i> (2023)	Revisão molecular	Estradiol e testosterona	Identificar vias genéticas reguladas por hormônios	Confirma regulação de genes do colágeno e elastina	Necessidade de estudos clínicos
SBEM (2023)	Diretriz nacional	Terapias hormonais manipuladas	Avaliar segurança em estética	Alerta para riscos de contaminação e superdosagem	Contraindica uso estético isolado

Tabela 2.2 Evidências comparativas sobre benefícios e riscos da MHP

Autor/Ano	População e desenho do estudo	Tipo de modulação hormonal	Principais benefícios observados	Riscos ou efeitos adversos	Conclusões/Observações
ZHU <i>et al.</i> (2024)	Meta-análise (n=1.240)	Terapias bioidênticas personalizadas	Melhora da textura cutânea e da libido	Eventos adversos leves (cefaleia, mastalgia)	Efeitos positivos modestos e curto prazo
ROSSET <i>et al.</i> (2025)	Ensaio clínico (n=120)	MHP + PRP e peptídeos	Sinergia em regeneração dérmica e colágeno	Sem eventos graves, mas monitoramento limitado	Resultados promissores, requer seguimento prolongado
MURPHY <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática (22 estudos)	Estrogênio e testosterona sistêmicos	Melhora da massa magra e disposição	Trombose venosa e risco hepático em doses elevadas	Risco dose-dependente; monitoramento essencial
GORDON; WU; RAO (2023)	Ensaio clínico (n=312 homens)	Testosterona transdérmica personalizada	Aumento da força muscular e redução de gordura	Aumento de hematócrito e PSA	Uso seguro sob supervisão médica
YURENEVA (2024)	Ensaio controlado (n=210 mulheres)	Estradiol + progesterona bioidênticos	Redução da flacidez facial e melhora da hidratação	Possível sensibilidade mamária	Indicado com deficiência comprovada
TAYLOR; GINSBURG; LIN (2017)	Revisão crítica	Compostos manipulados “naturais”	Benefícios estéticos incertos	Risco de contaminação e dosagem imprecisa	Desencoraja uso estético isolado
SBEM (2023)	Diretriz técnica	Terapias hormonais manipuladas	Nenhum benefício comprovado	Superdosagem e efeitos proliferativos	Contraindica uso com finalidade estética
BEAUCHA; CHILDRESS (2019)	Referencial bioético	—	Defende autonomia com limites éticos	—	Destaca necessidade de consentimento informado ético

CONCLUSÃO

A modulação hormonal personalizada (MHP) situa-se em uma zona liminar entre a medicina restauradora e a estética avançada, configurando-se como um campo de inovação terapêutica e, simultaneamente, de controvérsias ético-científicas. Embora se proponha a restabelecer o equilíbrio endócrino e retardar manifestações do envelhecimento, a prática ainda carece de robustez metodológica e validação clínica de longo prazo, o que impõe cautela em sua adoção ampla.

A análise das evidências científicas demonstra que os benefícios metabólicos, musculoesqueléticos e cutâneos associados à MHP são reais, mas frequentemente circunstanciais e dependentes de variáveis individuais, como

perfil genético, estado hormonal basal e adesão terapêutica. Por outro lado, os riscos cardiovasculares, oncológicos e metabólicos continuam sendo motivo de preocupação, sobretudo quando a modulação é conduzida sem respaldo laboratorial ou com compostos manipulados de origem incerta. Essa dicotomia evidencia que a MHP, embora promissora, ainda não alcançou o estatuto de terapia plenamente segura nem de eficácia universalmente comprovada.

Sob a perspectiva bioética, a MHP desafia os limites da autonomia do paciente, da beneficência médica e da justiça distributiva. A medicalização do envelhecimento e a mercantilização da estética corporal demandam reflexão crítica sobre a finalidade do cuidado médico: se ele deve servir primordialmente ao bem-estar

integral ou à satisfação de ideais culturais de juventude e performance. A ética biomédica, nesse contexto, impõe que o uso da modulação hormonal somente seja considerado legítimo quando amparado por evidência científica, acompanhamento interdisciplinar e consentimento esclarecido, livre de pressões mercadológicas.

O futuro dessa prática dependerá de sua integração responsável com a genômica, a farmacologia de precisão e a inteligência artificial, tecnologias capazes de refinar a prescrição hormonal a partir de dados moleculares individuais. No entanto, a incorporação desses avanços

deve vir acompanhada de marcos regulatórios e bioéticos sólidos, que assegurem tanto a eficácia terapêutica quanto a proteção da integridade física e moral dos pacientes.

Assim, conclui-se que a MHP representa uma fronteira emergente da medicina estética contemporânea, cuja consolidação exige racionalidade científica, prudência ética e compromisso com a dignidade humana. Somente sob esses pilares será possível transformar a modulação hormonal personalizada de promessa controversa em uma prática clínica segura, transparente e socialmente legítima.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARR, K.; KURTTI, A.; JAGDEO, J. The Role of Hormone Therapy in Female Aesthetic Rejuvenation. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 21, n. 9, p. 954-960, 2022. DOI: 10.36849/JDD.6232.
- BASARIA, S. Benefits and Risks of Testosterone Treatment in Men with Age-Related Decline in Testosterone. *Annual Review of Medicine*, v. 72, p. 75-91, 2021. DOI: 10.1146/annurev-med-050219-034
- BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. *Principles of biomedical ethics*. 8. ed. New York: Oxford University Press, 2019.
- FERREIRA, M. C.; LOPES, P. A. Ética, gênero e medicalização do envelhecimento: o discurso da juventude eterna na estética hormonal. *Revista Bioética e Saúde*, v. 30, n. 2, p. 45-59, 2022.
- FINKELSTEIN, J. S. *et al.* Hormone pathways and dermal regeneration: a molecular review. *Clinical Endocrinology*, v. 98, n. 4, p. 613-627, 2023.
- GILL, T. M. *et al.* Testosterone therapy and muscle composition: randomized controlled outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 9, p. 2879-2891, 2020.
- GORDON, D. R.; WU, L. H.; RAO, M. Testosterone replacement and metabolic modulation: a randomized study. *Endocrine Research*, v. 49, n. 2, p. 122-134, 2023.
- LEE, S. Y. *et al.* Hormonal regulation of dermal collagen synthesis: implications for skin aging. *Dermatoendocrinology*, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2023.
- LI, Z.; MA, R.; TAN, J. *et al.* Hormonal Interventions in Skin Wounds: A Mini Review. *Molecular Medicine*, v. 30, p. 217, 2024. doi:10.1186/s10020-024-00978-6.
- MURPHY, T.; PHELPS, R.; DORAN, M. Systematic review of bioidentical hormone therapy: risks and outcomes. *Maturitas*, v. 150, p. 12-24, 2021.
- NAHAS, E. A. P. *et al.* Hormônio e pele: implicações clínicas do envelhecimento hormonal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 5, p. 331-339, 2022.
- ROSSET, L. F. *et al.* Personalized hormonal modulation combined with regenerative peptides: a clinical evaluation. *Aesthetic Medicine Journal*, v. 6, n. 1, p. 40-55, 2025. DOI: 10.3390/cosmetics12050207.
- SANTOS, A. M.; RIBEIRO, D. L. Ética biomédica e estética hormonal: entre autonomia e medicalização. *Revista Brasileira de Bioética Aplicada*, v. 11, n. 1, p. 78-95, 2023.
- SBEM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Nota técnica sobre terapias hormonais bioidênticas e modulação hormonal personalizada. São Paulo: SBEM, 2023. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/hormonios-bioidenticos/>. Acesso em 25/11/2025.
- TAYLOR, H. S.; GINSBURG, E. S.; LIN, A. C. Compounded bioidentical hormones: clinical implications and regulatory perspectives. *Obstetrics & Gynecology*, v. 130, n. 2, p. 361-368, 2017.
- YURENEVA, E. A. Hormonal optimization in perimenopausal women: controlled outcomes. *Gynecological Endocrinology*, v. 40, n. 1, p. 15-25, 2024. DOI: 10.18565/aig.2024.224
- ZHANG, H. *et al.* Genomic profiling and precision endocrinology: toward personalized hormone modulation. *Nature Medicine*, v. 30, n. 6, p. 980-992, 2024.
- ZHU, K. *et al.* Systematic review of bioidentical hormone replacement: clinical outcomes and safety. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1-15, 2024.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 3

OBESIDADE INFANTIL: FATORES DE RISCO E INTERVENÇÕES PRECOCES

ANA FLAVIA LOSI¹
ANTÔNIA D.N.C. BANDEIRA¹
EDUARDA F. MERIGO¹
ELISA PATZLAFF¹
HELENA W. WEBER¹
GUSTAVO LUÍS BÉE²
IASMIN K. PEREIRA¹
JULIARA BORGUESAN¹
LUIS HENRIQUE KNAUL¹
RAFAELA DELA JUSTINA¹
RANIERI A. S. JUNIOR²
TAIS C. PALUDO¹
YASMIN MINATTI¹
YASMIN PAES¹
YASMIN R. BRAUN¹

¹Discente – Medicina na Universidade do Alto Vale do Itajaí – UNIDAVI.

²Médico - Universidade do Alto Vale do Itajaí – UNIDAVI.

Palavras-chave: Obesidade Infantil; Fatores de Risco; Estilo de Vida

DOI

10.59290/2531397058

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade infantil caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que resulta de um desequilíbrio entre ingestão e gasto energético, e está associada a múltiplos fatores biológicos, ambientais e comportamentais (WHO, 2023). Essa condição, antes restrita à países desenvolvidos, tem se expandido rapidamente dentre as nações em desenvolvimento, como o Brasil, onde a transição nutricional e as mudanças no estilo de vida vêm contribuindo para o aumento expressivo dos casos de obesidade em crianças e adolescentes (SILVA *et al.*, 2021).

A prevalência de obesidade entre os jovens varia de acordo com o país e região, segundo a OMS estima-se que cerca de 340 milhões de adolescentes no mundo sejam obesos (OMS, 2022). Concomitante a esse dado, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) diagnosticou sobrepeso e obesidade em quase 1,4 milhão de adolescentes (BRASIL, 2022). Em 2018 os custos diretos atribuíveis à hipertensão arterial, diabetes e obesidade no Brasil totalizaram R\$3,45 bilhões, ou seja, US \$890 milhões, considerando gastos do SUS com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (NILSON *et al.*, 2020).

A obesidade é uma condição de origem multifatorial que possui diversos fatores de risco, tanto pré-natais, como desmame precoce, introdução alimentar inadequada, alto peso ao nascimento, como pós-natais, distúrbios de comportamento, relação familiar inadequada, consumo de alimentos de alto índice glicêmico, sedentarismo, uso excessivo de telas ou smartphones, maus hábitos de sono, entre outros (SBP, 2019).

Os pacientes obesos apresentam, ainda, baixos índices de adiponectina, um peptídeo com propriedades anti-inflamatórias, o que os leva a

possuírem uma condição de inflamação crônica. As repercussões dessa doença perpassam todos os sistemas do organismo, tornando-se um fator de risco muito importante para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (HAMPL, 2023).

Diante da complexidade multifatorial da obesidade infantil, as estratégias de educação alimentar e nutricional, estímulo à atividade física e envolvimento familiar têm demonstrado eficácia na modificação de hábitos e na promoção de estilos de vida saudáveis (RODRIGUES *et al.*, 2021). Além disso, políticas públicas voltadas à promoção da saúde na escola, à regulação da publicidade de alimentos e à ampliação do acesso a alimentos in natura são fundamentais para enfrentar o contexto ambiental que favorece o ganho de peso (BRASIL, 2022).

O objetivo deste estudo foi revisar os principais aspectos relacionados à obesidade infantil, seus fatores de risco e discutir a importância das intervenções precoces como estratégia fundamental para a prevenção e o controle dessa doença.

METODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada a partir de uma busca estruturada nas bases de dados científicas, PubMed e SciELO, com período de publicação delimitado entre 2020 à 2025. Utilizou-se como descritores dessa pesquisa “*Childhood Obesity*”; “*Risk Factors*” e “*Eating Habits*”.

Os critérios de inclusão para leitura foram artigos publicados no período de 2019 à 2025 que abordassem a temática de obesidade infantil, fatores de risco e intervenção precoce com idade de até 18 anos, publicados nos idiomas português e inglês. Para a leitura dos artigos foram considerados estudos do tipo meta-análise, revisões sistemáticas, revisões narrativas, ensaios clínicos diversos e estudos observacionais

(do tipo transversal e longitudinal). Foram excluídos artigos que não abordaram o tema e que não forneceram informações adequadas.

Para os critérios de exclusão, foram utilizados: artigos duplicados, artigos pagos, que não preencham os critérios de inclusão ou que desoaram da proposta de pesquisa.

Após realização da análise na base de dados, artigos foram selecionados e submetidos a leitura detalhada para coleta de dados. Nossos resultados foram organizados nos tópicos: Origens desenvolvimentais da obesidade infantil, O papel das políticas públicas na prevenção da obesidade infantil e Análise de possíveis estratégias de intervenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão narrativa, obtidos por meio de uma busca estruturada nas bases de dados científicas PubMed e SciELO, estão apresentados e discutidos a seguir de forma descritiva e temática. O corpo de evidências selecionado aborda a obesidade infantil como um desafio de saúde pública multifatorial, refletindo o complexo entrelaçamento entre fatores biológicos, ambientais e sociais. A análise concentra-se na síntese da literatura que detalha: as origens desenvolvimentais da condição e seus preditores precoces; o papel das políticas públicas na criação de ambientes de saúde; e a análise de estratégias de intervenção precoce.

Origens Desenvolvimentais da Obesidade Infantil

A teoria das “Origens Desenvolvimentais da Saúde e da Doença” (DOHaD) propõe que a suscetibilidade à obesidade e a outras doenças crônicas tem início ainda nas fases mais precoces da vida — desde o período periconcepcional até a infância. De acordo com os autores, os fatores de risco que predispõem ao desenvolvimento da obesidade podem ser divididos em

modificáveis e não modificáveis, variando conforme o período da vida (**Figura 3.1**). Durante o período pré-concepcional, destacam-se fatores maternos como o estado nutricional, o tabagismo, a exposição a substâncias químicas ambientais, o peso corporal, o estresse psicológico e doenças pré-existentes. No período neonatal, aspectos como modo de parto, peso ao nascer, microbiota intestinal e exposição a desreguladores endócrinos assumem papel central. Já nos dois primeiros anos de vida, entram em cena determinantes como aleitamento materno, introdução alimentar, tempo de tela, atividade física, fatores socioeconômicos e composição da microbiota intestinal (UMANO *et al.*, 2025; MENDEZ *et al.* 2023).

Essa teoria vai de encontro ao estudo de Mou *et al.* (2025), o qual sintetizou as evidências de 93 estudos publicados do *Generation R Study*, que, por meio de uma coorte prospectiva, analisou determinada população desde o início da gravidez, na Holanda. Foram definidas, em visão quantitativa, 210 preditores associados ao índice de massa corporal (IMC) na infância. Destes, 32 foram considerados preditores-chave do aumento do IMC e do risco de sobrepeso até os 10 anos de idade. Entre os mais relevantes estão o IMC pré-gestacional dos pais, o peso nos primeiros dois anos de vida e os padrões de comportamento alimentar infantil, especialmente a responsividade ao apetite e à saciedade (MOU *et al.*, 2025).

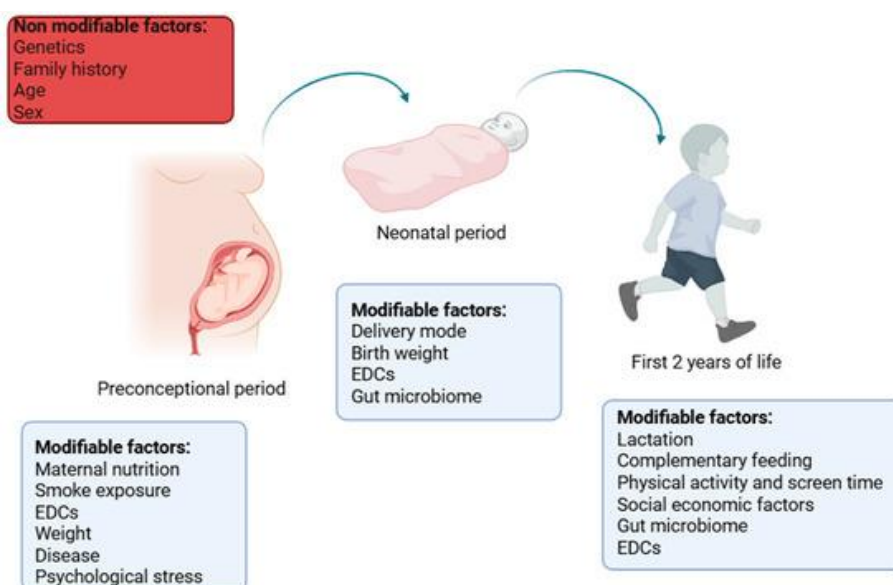
Ainda, conforme o estudo de Minabe *et al.* (2025), ao contrário da obesidade adulta, a obesidade infantil acaba sofrendo influências externas do ambiente familiar que, somado a fatores genéticos de herdabilidade, apresentam forte influência sobre o IMC na infância.

Os achados revelaram que o aumento no IMC materno e paterno antes da gestação e o ganho de peso acelerado na primeira infância estão fortemente associados ao desenvolvimen-

to de obesidade. Além disso, crianças com menor sensibilidade à saciedade apresentam maior propensão ao consumo calórico excessivo e ao acúmulo de gordura corporal. Esses resultados sugerem que intervenções precoces, centradas

na orientação familiar e na regulação do comportamento alimentar, podem reduzir significativamente o risco de obesidade ao longo da vida (MOU *et al.*, 2025; GUIMARÃES *et al.*, 2020).

Figura 3.1 Fatores modificáveis e não modificáveis que afetam o risco de obesidade de acordo com a fase da vida



Legenda: Desreguladores endócrinos (DEs) **Fonte:** UMANO *et al.*, 2025

O Papel das Políticas Públicas na Prevenção da Obesidade Infantil

Apesar do avanço no entendimento biológico e comportamental da obesidade, a efetividade do combate a essa condição depende fortemente do contexto sociopolítico. Sibilio *et al.* (2025), ao analisarem o cenário grego, demonstraram que a obesidade infantil permanece altamente prevalente, com variações entre 2,8% e 33,7% conforme idade e sexo. Embora políticas públicas tenham sido implementadas para promover alimentação saudável e atividade física, as ações ainda carecem de integração e continuidade. O estudo reforça que políticas públicas robustas são indispensáveis para criar ambientes que favoreçam escolhas alimentares adequadas e estilos de vida ativos. Programas escolares, regulação da publicidade de alimentos ultraprocessados e incentivo ao consumo de fru-

tas e vegetais são estratégias com impacto comprovado. No entanto, para que sejam efetivas, as medidas devem estar inseridas em um sistema de vigilância contínua, com base em evidências epidemiológicas locais (SIBILIO *et al.*, 2025; GUIMARÃES *et al.*, 2020).

Além disso, é fundamental reconhecer que as políticas públicas de prevenção da obesidade infantil devem considerar as desigualdades sociais e étnicas que permeiam o cenário global. De acordo com Alkhatib e Obita (2024), a prevalência da obesidade infantil e de suas comorbidades afeta de forma desproporcional as populações de países de baixa e média renda (PBMR) e as minorias étnicas em países de alta renda (PAR). Essa disparidade reflete tanto a ineficácia das estratégias tradicionais de intervenção — baseadas em mudanças de estilo de vida e práticas nutricionais pouco adaptadas às especificidades culturais — quanto a escassez

de programas estruturados de prevenção e manejo nos PBMR. Os autores destacam que abordagens mais precisas de triagem, como o uso de medidas de percentual de gordura corporal e composição corporal, podem aprimorar a identificação precoce da obesidade em grupos vulneráveis. Além disso, reforçam que intervenções personalizadas e culturalmente contextualizadas, associadas ao engajamento familiar e comunitário, são as mais eficazes na reversão da obesidade e de seus riscos cardiometabólicos. Tais evidências apontam para a necessidade de que as políticas nacionais incorporem diretrizes adaptadas a diferentes contextos étnicos e socioeconômicos, promovendo ações integradas entre profissionais de saúde, nutricionistas, educadores físicos e gestores públicos, a fim de reduzir as disparidades globais e garantir um impacto preventivo sustentável.

Análise de Possíveis Estratégias de Intervenção

Sabendo dos fatores de risco e da grande influência do ambiente familiar sobre o IMC infantil, intervenções familiares como alterações no estilo de vida com mudanças comportamentais devem ser fortemente consideradas (MINABE *et al.*, 2025). Tais intervenções têm visão muito além da redução do IMC, mas também do controle de morbididades associadas à obesidade, dentre elas a síndrome metabólica (MENDEZ *et al.*, 2019).

Dentre as estratégias de intervenção precoce, cita-se o estudo de Gelmini *et al.* (2024) que analisou a eficácia de uma breve intervenção parental de 2 horas para aumentar os fatores de proteção e reduzir os fatores de risco para a obesidade infantil. Foram recrutados pais de bebês entre 4 e 18 meses com pelo menos dois fatores de risco para obesidade na primeira infância sendo alocados aleatoriamente nos grupos de intervenção ou controle. A avaliação incluiu questionários respondidos pelos pais e o estado

nutricional das crianças e aplicação do programa *Baby Healthy Living Triple P*. Nesse caso é realizado grupo de discussão de 2 horas sobre autorregulação da ingestão alimentar da criança, hábitos de vida, estratégias parentais positivas, entre outros temas. Houve análises pós intervenção e acompanhamento seis meses após demonstrando que a intervenção reduziu práticas alimentares controladoras e crenças parentais não responsivas, mas não produziu efeitos significativos sobre alimentação responsiva, autoeficácia parental, ambiente das refeições ou estado nutricional infantil. A ausência de impacto mais amplo pode estar relacionada ao pequeno poder estatístico, à curta duração da intervenção e à amostra homogênea. Apesar disso, os resultados sugerem que intervenções breves podem influenciar positivamente comportamentos parentais relacionados à alimentação. O estudo reforça a necessidade de abordagens mais longas, medidas objetivas e aplicação em populações de maior risco para avaliar melhor a eficácia das estratégias preventivas na obesidade infantil.

Além disso, com o objetivo de verificar o impacto de oficinas lúdicas no conhecimento, autocuidado e peso corporal de crianças, Cecchetto *et al.* (2017) conduziram um estudo clínico randomizado. O estudo envolveu 79 alunos de 7 a 11 anos, que consistiu na aplicação de dois questionários — um sobre atividades físicas e ingestão alimentar e o CARDIOKIDS sobre conhecimento de fatores de risco cardiovascular. Além disso, houve a coleta de medidas antropométricas na linha de base, após a intervenção e em um acompanhamento de três meses. A intervenção compreendeu oito oficinas lúdicas, incluindo a apresentação de uma peça teatral, visando a formação de hábitos saudáveis e a prevenção da obesidade. Os resultados demonstraram que, após oito semanas, o grupo de intervenção apresentou uma melhora

significativa na pontuação de conhecimento sobre fatores de risco cardiovascular ($p < 0,001$). Embora o escore de atividade física tenha aumentado em ambos os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ao final da intervenção ($p = 0,209$). Além disso, apesar de uma redução observada no percentil do Índice de Massa Corporal (IMC) no grupo de intervenção, essa alteração não foi estatisticamente diferente do grupo controle. As conclusões indicam que tais intervenções são eficazes para melhorar os níveis de conhecimento e atividade física em crianças e, quando integradas a outras estratégias, podem ser benéficas para prevenir a obesidade infantil e aprimorar o autocuidado.

CONCLUSÃO

Dessa forma, conforme evidenciado nesta revisão narrativa, obesidade infantil configura-se como um fenômeno complexo e multifatorial, que demanda intervenções articuladas entre os níveis biológico, familiar e sociopolítico. Uma vez que determinantes precoces da obesidade ultrapassam o campo da genética, incorpo-

rando influências ambientais, nutricionais e comportamentais desde o período pré-concepcional até os primeiros anos de vida, reforçando a necessidade de políticas públicas e ações preventivas na vida da criança.

A literatura revisada destaca que, embora existam avanços científicos na identificação de fatores de risco e preditores do aumento do IMC infantil, as políticas públicas ainda enfrentam desafios quanto à integração, sustentabilidade e equidade das ações.

Por fim, as evidências acerca das intervenções precoces indicam que estratégias familiares, escolares e comunitárias, especialmente aquelas centradas na educação alimentar, autocontrole e na modificação de comportamentos no ambiente familiar, apresentam resultados promissores. Assim, conclui-se que a prevenção da obesidade infantil requer uma abordagem multissetorial, contínua e culturalmente sensível, capaz de integrar ciência, políticas públicas e participação social para promover um futuro mais saudável para as próximas gerações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALKHATIB, A.; OBITA, G. Childhood obesity and its comorbidities in high-risk minority populations: prevalence, prevention and lifestyle intervention guidelines. *Nutrients*, v. 16, n. 11, p. 1730, 2024. <https://doi.org/10.3390/nu16111730>.
- AMESTOY, S. C. *et al.* Paralelo entre Educação Permanente em Saúde e Administração Complexa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 31, n. 2, p. 383, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1983-14472010000200025>.
- ARAÚJO, L. U. A. *et al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, p. 3521, 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014197.08072013>.
- ARAÚJO, P. T. B.; UCHÔA, S. A. C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1107 - 1125, 2011. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700051>.
- BONATO, V. L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. *O Mundo da Saúde*, v. 35, p. 319 - 326, 2011.
- BRASIL. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília, DF, 2003. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.741.htm. Acesso em: 25 out. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde e Vigilância Sanitária. SUS diagnosticou sobrepeso e obesidade em quase 1,4 milhão de adolescentes, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/outubro/sus-diagnosticou-sobrepeso-e-obesidade-em-quase-1-4-milhao-de-adolescentes>. Acesso em: 30 out. 2025.
- CECCHETTO, F. H.; PENA, D. B.; PELLANDA, L. C. Playful interventions increase knowledge about healthy habits and cardiovascular risk factors in children: the CARDIOKIDS randomized study. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 3, p. 199 - 206, 2017. <https://doi.org/10.5935/abc.20170125>.
- GELMINI, A.; TELLEGEN, C. L.; MORAWSKA, A. A randomized controlled trial to test the efficacy of a brief Triple P discussion group to increase healthy feeding practices and reduce risk factors for infant obesity. *Journal of Pediatric Psychology*, v. 49, n. 10, p. 710 - 720, 2024. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsae059>.
- GUIMARÃES, C. B.; PEREIRA, C. C. Q. Infância e práticas alimentares: estudo bioético sobre vulnerabilidade e risco. *Revista Bioética*, v. 28, n. 2, p. 288 - 298, 2020. <https://doi.org/10.1590/1983-80422020282390>.
- HAMPL, S. E. *et al.* Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*, v. 151, n. 2, p. 1 - 28, 2023. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>.
- LUI, L.; KEEFE, D. L. Nuclear transfer methods to study aging. In: TOLLESFBSOLL, T. O. (ed.). *Biological aging: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press, p. 191 - 207, 2007.
- MENDEZ, I.; FASANO, M. V.; ORDEN, A. B. Exploring factors associated with obesity in Argentinian children using structural equation modeling. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, n. 7, p. e00087822, 2023. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT087822>.
- MINABE, S. *et al.* Risk factors and prediction for pediatric obesity: current status and future perspectives. *Endocrine Journal*, v. 72, n. 7, p. 765 - 774, 2025. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ25-0173>.
- MOU, Y. *et al.* Identifying key predictors of mid-childhood obesity in a population-based cohort study: an evidence synthesis and predictive modeling study. *Obesity Reviews*, v. 26, n. 11, p. e13958, 2025. <https://doi.org/10.1111/obr.13958>.
- NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, p. 32, 2020. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.32>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar a ação para acabar com a obesidade. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acesso em: 30 out. 2025.

RODRIGUES, M. P.; SANTOS, L. A. *et al.* Intervenções Precoces na Prevenção da Obesidade Infantil: Uma Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Promoção da Saúde*, v. 34, n. 2, p. 1 - 10, 2021. <https://doi.org/10.5020/18061230.2021.11159>.

SALVALAGGIO, P. R. *et al.* Keep your eyes on the enzymes: grading early allograft dysfunction in liver transplantation. *Liver Transplantation*, v. 17, n. 6, p. S294, 2011. [Apresentado no Simpósio Regional de Saúde; 2011 jun. 22–25; Brasília, BR]. <https://doi.org/10.1002/lt.22365>.

SIBILIO, R. *et al.* Mapping the published evidence on childhood obesity prevalence and related policies in Greece: a scoping review. *Nutrients*, v. 17, n. 14, p. 2301, 2025. <https://doi.org/10.3390/nu17142301>.

SILVA, P. V.; LIMA, A. F. *et al.* Transição Nutricional e Aumento da Obesidade Infantil no Brasil: Desafios Atuais. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, n. 3, p. 1 - 8, 2021. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003302>.

SILVA, R. P. Aspectos genético-moleculares do sono e da privação de sono em humanos e roedores [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Obesidade na infância e adolescência – Manual de orientação. Departamento Científico de Nutrologia. 3. ed. Rio de Janeiro: SBP, 236 p., 2019.

TOLLESFSBOLL, T. O. (ed.). *Biological aging: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press, 2007.

TYBEL, D. 6 tipos de citação mais comuns em TCC. *Guia da Monografia*, 2017. Disponível em: <http://guiadamonografia.com.br/tipos-citacao/>. Acesso em: 05 abr. 2017.

UMANO, G. R. *et al.* Early roots of childhood obesity: risk factors, mechanisms, and prevention strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 15, p. 7388, 2025. <https://doi.org/10.3390/ijms26157388>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 30 out. 2025.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 4

FATORES DE RISCO GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS A DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THAINE POSSAMAI¹
LARISSA DE SOUZA MAZZUCO²

¹Discente – Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC.

²Discente – Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC e Residente em Pediatria em Hospital Materno Infantil Santa Catarina, Criciúma, SC.

Palavras-chave: Fatores de Risco; Diabetes Mellitus; Saúde Pública

DOI

10.59290/2285099421

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Atualmente, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, existem no Brasil, cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes mellitus (DM) (SBD, 2024). Assim, o Brasil ocupa o 3º lugar no mundo entre os países com Diabetes Tipo 1 (DM1), passando para o 6º lugar quando relacionado ao diabetes no geral (IDF, 2024). O aumento da prevalência de DM nos últimos anos está associado aos fatores de risco relacionados ao estilo de vida e hábitos alimentares não saudáveis, bem como o envelhecimento populacional (MS, 2013; MALTA, *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi analisar os fatores de risco genéticos e epigenéticos associados a DM.

METODO

Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos científicos publicados na base de dados do PubMed e SciELO, realizada no período de Maio e Junho de 2024. Foram utilizados os descritores: Fatores de Risco e Diabetes Mellitus. Desta busca foram encontrados 84 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados nos últimos 10 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e 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 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, sem divisão em categorias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento desta patologia, existem fatores genéticos que podem estar associados ou não com a ausência de hábitos saudáveis (MS, 2024). Além disso, existem fatores epigenéticos que também podem contribuir para o desenvolvimento da diabetes, entre eles: paciente com diagnóstico de pré-diabetes e/ou pressão alta; colesterol elevado ou alterações na taxa de triglicerídeos; sobrepeso; doenças renais crônicas; mulheres que desenvolveram diabetes gestacional; pacientes com síndrome de ovários policísticos; diagnóstico de distúrbios psiquiátricos, tais como esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar; apneia do sono e uso de alguns medicamentos da classe dos glicocorticoides (MS, 2024).

Um estudo brasileiro sobre a prevalência de DM e fatores associados na população adulta brasileira, demonstrou que a prevalência de DM autoreferido foi de 7,5%, e os fatores associados foram a idade maior que 40 anos, menos de 8 anos de estudo, não estar casado, a presença da obesidade e de sedentarismo, diagnóstico prévio de hipertensão arterial e hipercolesterolemia, bem como a procura por serviços de saúde (FLOR & CAMPOS, 2017). Outro estudo brasileiro de 2019, verificou que a maior prevalência de diabetes autorreferido está associada ao sexo feminino aumento da idade, ser ex-fumante, autoavaliar a saúde como regular ruim ou muito ruim, ter doença cardíaca, hipertensão, colesterol elevado, sobrepeso e obesidade (FLOR & CAMPOS, 2017).

Dentre os tipos de diabetes, 90% é do Tipo 2 (DM2), ocasionada quando o organismo não produz insulina suficiente ou não consegue utilizar corretamente a insulina que produz, nesses casos, os principais fatores de riscos incluem a obesidade, a dieta não saudável e a falta de atividade física (SBD, 2024). Ainda, de acordo

com a *American Diabetes Association*, os fatores de risco para o DM2 incluem o histórico familiar de diabetes, hipertensão arterial ($>140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo em adultos), história de DM gestacional ou recém-nascido com mais de 4 quilos, dislipidemia (triglicérides >250 mg/dl e HDL <35 mg/dl), exame prévio de hemoglobina glicada $\geq 5,7\%$, tolerância à glicose diminuída, glicemia de jejum alterada, obesidade severa, síndrome de ovários policísticos, história de doença cardiovascular, inatividade física, idade ≥ 45 anos e risco cardiovascular moderado (DIABETES CARE, 2010).

Além disso, um estudo transversal constatou a relação entre ter membro familiar de primeiro grau (pais e irmãos) com DM2, e apresentar alto risco para a ocorrência do agravo. Esta ligação deve-se principalmente ao fato do compartilhamento de hábitos de risco para a ocorrência do DM2, como por exemplo a alimentação (ARAÚJO *et al.*, 2015).

Já o DM1, cerca de 10% dos casos, ocorre quando o sistema imunológico ataca as células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina (SBD, 2024). Portanto, a predisposição genética é o principal fator de risco, e que na presença de certos fatores ambientais desencadeia a agressão autoimune órgão-específica contra as células beta pancreáticas (NEVES *et al.*, 2017).

Embora o mecanismo que inicie o processo de autoimunidade, não esteja completamente elucidado, há envolvimento de diversos fatores, dentre eles: fatores ambientais, presença de auto-anticorpos e/ou linfócitos auto-reativos e susceptibilidade imunogenética com grande ligação aos genes de histocompatibilidade (HLA) (FERNANDES *et al.*, 2005), uma vez que estes contribuem com mais de 50% do risco genético da DM1 (DIABETES CARE, 2010).

Assim, os indivíduos com DM1 herdam a suscetibilidade para a doença, e apresentam uma resposta de manipulação do antígeno diferente em face de uma agressão; visto que o responsável por esta resposta e consequente apresentação dos antígenos está na região HLA classe II do cromossoma 6 (NEVES *et al.*, 2017).

Os fatores ambientais, principalmente as infecções virais, toxinas e proteínas alimentares, também parecem desempenhar importante papel na patogênese da DM1 (NUNES, 2018). Observações epidemiológicas demonstraram que as infecções pelos enterovírus, especialmente o coxsackie B, o vírus da rubéola, parotidite e o citomegalovírus têm sido relacionados do DM1 (FERNANDES *et al.*, 2005). Além disso, a exposição precoce de cereais na dieta de crianças (menores de 4 meses de idade), a exposição a nitratos, maternidade com idade superior a 25 anos, tipo de parto cesariana, pré-eclâmpsia, icterícia no recém-nascido por incompatibilidade ABO, aporte deficiente de ômega-3, deficiência de vitamina D, alteração da microflora intestinal, foram outros fatores implicados no aumento do risco de desenvolver DM1 (NUNES, 2018; NEVES *et al.*, 2017). Logo, é a associação entre o ambiente e a genética, que acaba por desencadear o desenvolvimento da autoimunidade e consequente destruição das células beta.

Apesar dos inúmeros fatores de riscos genéticos e epigenéticos presentes, é possível reduzir o impacto da diabetes com o fornecimento de diagnóstico precoce, alinhado a ações preventivas para a DM2 (IDF, 2022). Medidas como estas, auxiliam os pacientes a evitarem ou retardarem as complicações (IDF, 2022), visto que, a probabilidade de apresentar diabetes ou um estado intermediário de glicemia depende da presença dos fatores de risco (NEVES *et al.*, 2017). Além disso, o rastreamento da DM é baseado nos fatores de risco, uma vez que os indivíduos

com DM podem permanecer assintomáticos por um longo período. Assim, a identificação de fatores de risco tem sido fundamental na elaboração de ações e terapêuticas que possam impactar no processo saúde/doença, garantindo a promoção de saúde da população e evitar a ocorrência de complicações (NEVES *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2005).

CONCLUSÃO

Em conclusão, medidas preventivas e diagnóstico precoce são essenciais para reduzir o impacto da diabetes, permitindo ações que evitem ou retardem as complicações. A identificação de fatores de risco e o rastreio precoce são fundamentais para melhorar a saúde pública e prevenir o agravamento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, L.O. *et al.* Risk of Developing Diabetes Mellitus in Primary Care Health Users: A Cross-sectional Study. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 36, n. 4, p. 77–83, 2015. DOI: 10.1590/1983-1447.2015.04.50195.

BRASIL. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus. *Cadernos da Atenção Básica*, n. 36, v. 35. Ministério da Saúde, 162 p., 2013.

DIABETES, DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 33, s. 1, 2010. doi:10.2337/dc10-S062.

FERNANDES, A. P. M. *et al.* Immunogenetic factors associated with type 1 diabetes mellitus. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, n. 5, p. 743–749, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000500020>.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de Diabetes Mellitus e Fatores Associados na População Adulta Brasileira: Evidências de um Inquérito de Base Populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. 1, p. 16–29, 2017. DOI: 10.1590/1980-5497201700010002.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Facts & figures. 24 nov. 2022. Disponível em: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. Acesso em: 01/11/2025

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

MALTA, D. C. *et al.* Diabetes autorreferido e fatores associados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 7, p. 2643–2653, 2022. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022277.02572022>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes (diabetes mellitus). [S.l.: s.n.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/-pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Acesso em: 15 jun. 2024.

NEVES, C. *et al.* Diabetes Mellitus Tipo 1: etiopatogenia. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 12, n. 4, p. 159–167, 2017.

NUNES, J. S. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. *Diabetes Mellit Tipo 1 e Tipo 2*, v. 1, p. 0–74, jul. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>. Acesso em: 15/03/2025.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 5

ESTÉTICA E SAÚDE MENTAL: EFEITOS HORMONAIS NO BEM- ESTAR

JÚLIA BOULOS EL-TAWIL¹
MARIA LUIZA DE LUCCA MAGDALENO IKEZAKI¹
MYLENA FERNANDES COSTA¹
SAMARA ANCONA¹

¹Discente – Medicina no Centro Universitário São Camilo.

Palavras-chave: Saúde Mental; Estética; Alterações Hormonais

DOI

10.59290/0004719129

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A busca pelo padrão de beleza ideal é muito presente em nossa sociedade, e o padrão de beleza estético está em constante mudança. De acordo com o Dicionário Michaelis (2024), o bem-estar pode ser compreendido como um estado de conforto físico e mental, associado à satisfação das necessidades e à sensação de tranquilidade e felicidade. Os efeitos hormonais e suas alterações possuem impacto significativo na estética do ser humano, influenciando seu auto conceito e, conseqüentemente, seu bem estar. Considerando que o sujeito é influenciado por fatores biopsicossociais, é indispensável analisar como essas alterações impactam a trajetória humana.

O objetivo deste estudo foi contemplar como os fatores estéticos influenciam e, concomitantemente, são influenciados pelas flutuações hormonais, e como isso impacta positiva e negativamente na saúde mental do sujeito. Para isso, foram analisadas diferentes situações, em contextos fisiológicos e patológicos, observando o comportamento das flutuações hormonais e sua influência na questão estética. Junto à isso, o tópico da saúde mental foi explorado, a fim de abordar seus efeitos na estética, e como eles afetam e são afetados pelas alterações hormonais. Por último, pretende-se compreender a interação das esferas estética, psicológica e hormonal, discorrendo sobre sua importância.

METODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada no período de 22/10/2025 à 06/10/2025, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO, BVS e livros teóricos. Foram utilizados os descritores: puberdade, estética, hormônios, gênero, estresse, acne, síndromes metabólicas. Nesta busca foram encontrados 30

artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os dados coletados a partir dos artigos serão analisados de acordo com seus conteúdos, conforme afirma Bardin (2011) a respeito da análise temática de um texto, esclarecendo que, qualitativamente, a análise pormenorizada do tema de interesse indica quais são os valores de referência e os modelos de comportamentos relacionados ao tema discutido.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português e inglês; publicados no período de 25 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os estudos foram do tipo revisão, e meta-análise. 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 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: alterações hormonais e seu impacto na saúde mental; flutuações hormonais de acordo com a faixa etária; síndromes metabólicas e suas repercussões corporais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia do eixo GH IGF-1

Como pontua Vilar (2016), no livro “Endocrinologia Clínica” com o objetivo de compreender o impacto da deficiência do hormônio do crescimento (GH) no crescimento, é preciso entender seu mecanismo fisiológico. O autor explica que o GH é produzido pelas células somatotrofos hipofisárias pelo estímulo do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e inibidas pelas somatostatinas (SS), os quais são controlados através de fatores neurogênicos, metabólicos e hormonais como o fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1). O

IGF-1, produzido principalmente no fígado, é o principal responsável pelo crescimento, mas também pode prejudicar a secreção do GH ao causar a retroalimentação da SS e por poder ter efeito direto na hipófise.

Após o GH ser secretado, ele entra na corrente sanguínea. Uma parte permanecerá em estado livre e outra ligada à proteína de GH. O equilíbrio plasmático entre elas permite que o GH livre se ligue ao receptor de GH (GHR) nos tecidos magros, como os ossos e músculos, e nos adipócitos, nos quais exercerá um efeito catabólico direto. Diante disso, nos ossos o GH irá agir diretamente na diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos precoces, os quais secretam IGF-1, que também apresenta uma produção extra-hepática de forma autócrina e parácrina, sendo capaz de estimular a expansão clonal e maturação dos condrócitos, e assim levará ao crescimento ósseo longitudinal.

Impactos da Deficiência do GH no Crescimento das Crianças

Em vista disso, a deficiência de hormônio do crescimento (DGH), ocorre em 1:4000 crianças, podendo ser por causas congênicas ou adquiridas, a qual impactará diretamente na estatura delas, uma vez que, ocorrerá uma redução da atividade do eixo GH-IGF-1 e assim terá uma quantidade diminuída de GH e IGF-1. Esta perda de funcionamento causará uma diminuição da velocidade de crescimento, levando a uma baixa estatura, aumento da adiposidade (CHUNG & FEINGOLD, 2025), letargia e nervosismo (BOSCH *et al*, 2021).

Entretanto, nos neonatos essa deficiência pode ser manifestada por hipoglicemia normoinsulinêmica, icterícia pós-natal prolongada com bilirrubina direta aumentada, genitália externa subdesenvolvida, baixo ganho de peso, desregulação de temperatura, alterações eletrolíticas e instabilidade hemodinâmica (RANKE 2021).

Puberdade

Puberdade e Alterações Físicas

Segundo Guyton e Hall (2017), no livro “Tratado de Fisiologia Médica”, a puberdade representa uma fase de intensas transformações morfológicas e funcionais. As alterações hormonais que marcam essa fase não apenas desencadeiam o desenvolvimento de caracteres sexuais mas também promovem mudanças significativas na composição corporal dos adolescentes.

Ainda segundo os autores, isso se dá pela ação coordenada de hormônios como o estrogênio, a testosterona, e o hormônio do crescimento, que redefinem proporções e redistribuem massa magra e tecido adiposo pelo corpo, resultando no dimorfismo sexual, conjunto de diferenças físicas e funcionais entre os sexos. Além disso, as variações hormonais também influenciam aspectos dermatológicos, como o aumento da produção sebácea e o surgimento da acne, bem como alterações comportamentais e emocionais típicas dessa fase.

Fisiologia da Puberdade

O evento central da puberdade é a retomada da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, que desencadeia a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Essa secreção é regulada principalmente pelo sistema KNDy, formado por kisspeptina, neurocinina B e dinorfina A. A kisspeptina atua como estimuladora, enquanto a neurocinina B e a dinorfina A desempenham funções moduladoras e inibitórias. A expressão desses peptídeos é controlada por genes específicos e ajustada pelo feedback negativo dos esteroides sexuais (GUYTON & HALL, 2017).

O GnRH por sua vez, é responsável por estimular na hipófise anterior a liberação de gonadotrofinas, o LH (hormônio luteinizante) e o FSH (hormônio folículo-estimulante), que a-

gem diretamente sobre as gônadas. O LH (hormônio luteinizante) em homens estimula as células de Leydig a produzirem testosterona, e nas mulheres induz a ovulação e consequentemente produção de progesterona pelo corpo lúteo. Já o FSH (hormônio folículo-estimulante) tem como função em ambos os sexos a maturação de células germinativas, ou seja, a espermatogênese e a foliculogênese, além disso no sexo masculino o FSH (hormônio folículo-estimulante) também é responsável pela produção de estrógeno (GUYTON & HALL, 2017).

Hormônios Sexuais

Os hormônios sexuais, sendo eles testosterona, estrógeno e progesterona, desempenham influência direta na maturação sexual, modulação de composição corporal e desenvolvimento de características sexuais secundárias, além de terem ligação com alterações dermatológicas, comportamentais e emocionais (GUYTON & HALL, 2017).

A testosterona, é o principal hormônio masculino, ela promove o crescimento da massa muscular, o alongamento dos ossos longos, o aparecimento de pelo facial, pubiano e corporal, além da mudança de voz. Em ambos os sexos, a testosterona também aumenta a atividade das glândulas sebáceas, contribuindo para o aparecimento da acne, e influencia o comportamento, libido e aspectos emocionais.

Os estrogênios, principalmente o estradiol, promovem o desenvolvimento dos órgãos reprodutores femininos no período intra-útero, a proliferação endometrial e o crescimento mamário principalmente na puberdade. Além disso, regulam a distribuição da gordura corporal e exercem efeitos protetores sobre o osso e o sistema cardiovascular (GUYTON & HALL, 2017).

Já a progesterona tem como função preparar o útero para a gestação, transformando o endométrio proliferativo em secretor e reduzindo a contratilidade uterina. Além de também estimular o desenvolvimento dos lóbulos mamários e contribuir para a manutenção da gravidez e a regulação do ciclo menstrual (GUYTON & HALL, 2017).

Influência do IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)

Como explicam Aguiar-Oliveira, Custódio e o Martinelli (2008), o hormônio IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) é produzido no fígado pelo estímulo do GH (hormônio do crescimento), e é liberado na corrente sanguínea para sua atuação em diversas áreas do corpo, como os tecidos ósseo, muscular, adiposo, cartilaginoso e epitelial

Os autores discorrem, que durante o período puberal, potencializado pelos hormônios sexuais há aumento significativo do GH (hormônio do crescimento), que causa elevação dos níveis de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), responsável por promover o estirão, o espessamento da pele e o crescimento de tecidos periféricos.

Mudança na Composição Corporal

Durante a puberdade, os hormônios citados anteriormente, GH (hormônio do crescimento), hormônios sexuais e o IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), atuam de forma integrada para promover significativas mudanças na distribuição corporal dos tecidos, culminando no dimorfismo sexual.

Ambos os Sexos

Tanto no sexo masculino quanto no feminino ocorre como marco do início da puberdade o estirão de crescimento, quando as meninas tendem a crescer de forma acelerada em média 20 a 25cm e os meninos de 25 a 30cm (CLARK *et al.*, 2002).

O crescimento estatural decorre principalmente pelo estímulo do GH (hormônio do crescimento) no fígado, que por sua vez produz IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*). Esse hormônio atua nas cartilagens epifisárias dos ossos longos, promovendo a proliferação dos condrócitos e o alongamento ósseo. Além disso, o IGF-1 aumenta a captação de aminoácidos pelos músculos, intensificando a síntese proteica e o crescimento da massa magra (CLARK *et al.*, 2002).

Meninas

Nas meninas, o processo de maturação corporal durante a puberdade é predominantemente mediado pela ação dos estrogênios, especialmente o 17 β -estradiol. Esse hormônio exerce efeitos pleiotrópicos sobre múltiplos tecidos, promovendo tanto o crescimento quanto a diferenciação celular, com impacto direto na composição corporal e na aquisição das características sexuais secundárias (SIERVOGEL *et al.*, 2003).

Esse hormônio atua sobre o tecido ósseo, acelerando a ossificação endocondral e promovendo o fechamento das cartilagens epifisárias, o que determina o encerramento mais precoce do crescimento linear em comparação aos meninos (SIERVOGEL *et al.*, 2003).

O estradiol também regula a diferenciação e distribuição do tecido adiposo, favorecendo o acúmulo de gordura na região dos glúteos, mamas e quadris, o que caracteriza o padrão ginecoide. Esse padrão decorre do aumento da atividade lipogênica regional e da expressão de receptores de estrogênio em adipócitos periféricos. Como resultado, há um aumento do percentual de gordura corporal total enquanto a massa magra se estabiliza (SIERVOGEL *et al.*, 2003).

Além disso, o estrogênio influencia a retenção hídrica por mecanismos mediados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e pela modulação de aquaporinas renais, podendo causar leves variações de peso e sensação de inchaço durante o ciclo menstrual (SIERVOGEL *et al.*, 2003).

Meninos

Nos meninos, as alterações corporais puberais são predominantemente mediadas pela testosterona. Esse hormônio exerce efeito anabólico e androgênico, estimulando a síntese proteica, o crescimento muscular e o aumento da densidade mineral óssea. A testosterona também retarda o fechamento das cartilagens epifisárias, prolongando o período de crescimento linear e resultando, em média, em maior estatura final quando comparados ao sexo feminino (BIRO & CHAN, 2024).

A ação combinada da testosterona, do GH e do IGF-1 promove o aumento da massa magra corporal, com incremento de fibras musculares e redução proporcional do tecido adiposo. Esse processo confere o padrão androide de distribuição corporal, caracterizado por maior acúmulo de gordura na região abdominal e torácica e menor percentual de gordura total (BIRO & CHAN, 2024).

Ademais, a testosterona é responsável pelo crescimento peniano, aumento do volume testicular, espessamento das cordas vocais e aparecimento de pelos corporais e faciais, fenômenos que compõem o processo de virilização (BIRO & CHAN, 2024).

Acne e Flutuação Hormonal

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (2024), a acne ocorre por meio de um processo inflamatório das glândulas sebáceas e dos folículos pilosebáceos, concentrando-se, predominantemente, em regiões com grande quantidade de glândulas sebáceas, como

a face, a região dorsal, e torácica. A obstrução dos folículos pilossebáceos, e a descamação das células epiteliais, são condições que favorecem a proliferação da bactéria *Cutibacterium acnes*, causadora do processo acneico (PICARDO *et al.*, 2019). A acne pode ser classificada em diferentes tipos, incluindo a comedoniana, caracterizada por cravos abertos e fechados; a inflamatória, representada por pápulas e pústulas; e a nodulocística, que apresenta lesões profundas e dolorosas.

Para além disso, este fenómeno dermatológico é subdividido em graus, como conceituado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2012). Os graus da acne são, sucessivamente, (1) O Grau I, com presença exclusiva de cravos, sem manifestações inflamatórias significativas, (2) o Grau II, que é caracterizado pela presença de cravos associados a pequenas espinhas e lesões inflamatórias discretas, como pústulas, que apresentam pontos amarelados de exsudato, (3) o Grau III, quando além de cravos e pequenas espinhas, surgem lesões maiores, mais profundas, dolorosas e avermelhadas, denominadas cistos, que representam um indicando um maior processo inflamatório, por fim, (4) o Grau IV, conhecido como acne conglobata, que é definido pela combinação de cravos, pequenas espinhas e grandes lesões císticas, frequentemente acompanhadas de múltiplos abscessos interconectados e cicatrizes irregulares, podendo resultar em deformidade significativa da área afetada. Dessa forma, sua fisiopatologia envolve uma interação multifatorial entre a produção excessiva de sebo, alterações na queratinização folicular, colonização bacteriana e resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro (ZUBOULIS *et al.*, 2009).

Além desses mecanismos, observa-se que as flutuações hormonais exercem papel significativo na manifestação e na intensidade da acne. Os hormônios femininos (estrógenos) e

masculinos (andrógeno), em especial estes últimos, estimulam as glândulas sebáceas, promovendo aumento da secreção sebácea (DO *et al.*, 2016). Assim, em períodos de instabilidade hormonal, que podem ser ilustrados por fases como a adolescência, ou por fenómenos biológicos, como ciclo menstrual, a gestação, menopausa e suas repercussões, ocorre frequentemente o agravamento das lesões acneicas. Tais alterações endócrinas contribuem para o aumento da oleosidade cutânea e intensificam os processos inflamatórios locais, favorecendo o surgimento ou a recorrência da doença (THIBOUTOT *et al.*, 2022).

Diante disso, torna-se essencial o monitoramento e a avaliação das variações hormonais como parte integrante do manejo clínico da acne. O acompanhamento interdisciplinar, envolvendo dermatologistas e endocrinologistas, possibilita a identificação de desequilíbrios hormonais e a adoção de intervenções terapêuticas adequadas, que podem incluir mudanças no estilo de vida, terapias hormonais ou o uso de fármacos específicos. Portanto, o cuidado com a saúde hormonal não apenas contribui para o controle e prevenção da acne, mas também promove o equilíbrio metabólico e o bem-estar sistêmico do indivíduo (PEREIRA *et al.*, 2021).

Síndrome de Cushing

A síndrome de *Cushing* (SC) é uma condição endocrinológica grave, caracterizada pela elevação crônica dos níveis plasmáticos de cortisol, podendo ocorrer tanto pela exposição prolongada aos glicocorticóides exógenos quanto pela produção excessiva de cortisol endógeno. A forma exógena é a mais comum, resultante do uso terapêutico de glicocorticóides, independentemente da via de administração. Clinicamente, a SC apresenta-se com um quadro variado: sinais clássicos como estrias arroxeadas,

fragilidade capilar, pele fina e miopatia proximal, que aumentam a suspeita de hipercortisolismo, enquanto manifestações menos específicas, como hirsutismo, atrofia muscular, fraqueza, ganho de peso, obesidade visceral, resistência insulínica e dislipidemia, ampliam o espectro clínico da doença. Dessa forma, fica claro que esses achados refletem o impacto sistêmico do excesso de cortisol, os quais favorecem o desenvolvimento de complicações cardiovasculares e transtornos psiquiátricos.

Relação entre Cortisol e Estresse

De acordo com Knezevic *et al* (2023), o cortisol é um hormônio glicocorticóide produzido pelas glândulas suprarrenais, e ele é responsável por diversos processos fisiológicos no corpo humano. Primeiro, é importante ressaltar que a liberação do cortisol é dependente do ciclo circadiano, e esse é regulado pelo marcapasso que está localizado no núcleo supraquiasmático e é constituído por pulsos em amplitudes variáveis. Esse núcleo vai ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), um complexo sistema neuroendócrino, e seus mecanismos são finalmente ajustados para responder ao estresse e manter a homeostase. Em relação ao estresse, quando o corpo percebe, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que vai estimular a hipófise anterior a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, estimula o córtex suprarrenal a sintetizar e secretar cortisol. Além disso, apenas o cortisol livre, que corresponde aproximadamente a 5% de todo o cortisol, é um hormônio biologicamente ativo que consegue interagir com os receptores de glicocorticóide, que proporciona a inibição por retroalimentação no hipotálamo e na hipófise, e tal processo é essencial para diversas funções fisiológicas, como o controle inflamatório e a manutenção da euglicemia.

Nesse sentido, ainda segundo os autores, houveram muitos avanços importantes na compreensão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Pesquisas recentes indicam que o ritmo circadiano dos glicocorticóides, em especial o cortisol nos humanos, ocorre em pulsos controlados por um gerador sub-hipotalâmico. Esses pulsos oscilantes interagem com diferentes partes do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), incluindo a própria glândula adrenal, regulando a liberação hormonal e que pode, inclusive, modificar a liberação pulsátil do hormônio. A interrupção desse padrão natural, como ocorre com o uso de glicocorticóides sintéticos de longa duração, pode comprometer a homeostase e afetar sistemas metabólicos, cognitivos e emocionais em indivíduos suscetíveis.

Os efeitos dos glicocorticóides são realizados nos receptores mineralocorticoides (RMs) e glicocorticóides (RGs). Os RMs, localizados principalmente no hipocampo, têm mais afinidade pelos glicocorticóides e medeiam a ação inibitória do hipocampo na atividade do eixo HPA, enquanto os RGs, distribuídos por todo o sistema nervoso central, exercem controle reativo em situações de estresse, ou seja, em condições elevadas de glicocorticóides. A ativação desses receptores modula a expressão gênica, regulando o metabolismo da glicose, a pressão arterial e o tônus vascular, preparando o organismo para respostas de “luta ou fuga”.

Desde a década de 1950, foi evidenciado o impacto dos glicocorticóides na regulação inflamatória, e seu efeito anti-inflamatório. Contudo, sob estresse crônico, ocorre resistência a esses hormônios, resultando em inflamação persistente, especialmente no sistema nervoso central. Esse quadro é agravado pela ativação contínua do eixo HPA e sistema nervoso simpático, que liberam norepinefrina e estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF). Assim, o cortisol perde parte de

seu efeito regulador, perpetuando um estado pró-inflamatório.

Ainda como discutido no artigo, em condições fisiológicas, os glicocorticóides equilibram a resposta imune, inibindo citocinas inflamatórias e estimulando as anti-inflamatórias. Porém, em estresse prolongado, a liberação contínua de cortisol leva à suscetibilidade a infecções, prejuízo na cicatrização de feridas, além de trazer a dessensibilização do eixo HPA e à resistência ao cortisol, associadas a doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, como Alzheimer, Parkinson e depressão. Nos casos em questão, o aumento de IL-1 beta desencadeia a liberação de norepinefrina, enquanto o corpo tenta compensar com melatonina e cortisol, mecanismo que falha devido à resistência hormonal. Esse desequilíbrio entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso mantém o ciclo inflamatório e está relacionado aos sintomas comportamentais e fisiológicos do estresse crônico.

Mecanismos Relacionados à Obesidade

Lipogênese

Segundo Baudrand e Vaidya (2016), fisiologicamente, o excesso de adiposidade pode resultar tanto da hipertrofia (aumento do tamanho dos adipócitos) quanto da hiperplasia (formação de novos adipócitos). No hipercortisolismo, o principal mecanismo é a adipogênese, estimulada pelo cortisol, de forma dose-dependente. Esse hormônio ativa certos reguladores, como o PPAR γ e o LMO3, cuja expressão é elevada no tecido adiposo visceral e se correlaciona com a enzima 11 β -HSD1, promovendo o acúmulo de gordura abdominal. Além disso, o cortisol pode atuar sobre o receptor mineralocorticoide (MR), favorecendo ainda mais a diferenciação de adipócitos.

Ainda mais, pacientes com síndrome de Cushing (SC) apresentam predominantemente adi-

pócitos hipertrofiados, indicando que o acúmulo de gordura decorre, em maior parte, do aumento da síntese e armazenamento de lipídios induzido pelos glicocorticóides. Outro ponto é que em indivíduos com SC observa-se uma redução significativa da atividade da AMPK, enzima que normalmente inibe a lipogênese, o que intensifica a produção e o acúmulo de ácidos graxos.

Assim, o cortisol favorece o aumento da gordura corporal principalmente por meio da ativação de genes e da inibição de vias que limitam a lipogênese, culminando em maior deposição lipídica, especialmente no tecido adiposo visceral.

Aumento do Apetite

Em condições fisiológicas, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é ativado durante o jejum, elevando os glicocorticóides (GCs) e levando à preferência por alimentos mais calóricos. Contudo, no hipercortisolismo crônico, esse mecanismo torna-se disfuncional, estimulando a hiperfagia e o aumento da ingestão energética mesmo na ausência de jejum. Os estudos pesquisados mostraram que pacientes com síndrome de Cushing (SC), na fase ativa da doença, relatam sentir mais fome e preferência por alimentos ricos em gordura, o que contribui para o acúmulo de tecido adiposo visceral. Mesmo após a remissão e normalização dos níveis de cortisol, alterações na regulação do apetite podem persistir, sugerindo que o eixo HHA continua influenciando o comportamento alimentar.

Outro fator relevante é o desequilíbrio das adipocinas, principalmente da leptina, cujos níveis são elevados na SC, embora a sensibilidade ao hormônio esteja reduzida, favorecendo obesidade, hiperfagia e resistência metabólica, que são características presentes na Síndrome de Cushing (BARBOT *et al*, 2024).

Relação entre Transtornos Psiquiátricos e Sd de Cushing

No que diz respeito aos transtornos psíquicos relacionados à Síndrome de Cushing, como pontuam Hanna, Ishak e Y Lin (2020), as pesquisas realizadas mostraram que a depressão é o mais prevalente e relevante, afetando cerca de 90% dos pacientes com a síndrome. Ela está relacionada tanto ao excesso de cortisol endógeno ou exógeno quanto aos impactos psicológicos e estéticos da doença (alterações corporais, ganho de peso na região abdominal, fraqueza e hirsutismo). Outros distúrbios frequentes incluem ansiedade, hipomania, psicose e mania. Em alguns casos, sintomas psiquiátricos antecedem o diagnóstico da SC, o que exige que médicos considerem o hipercortisolismo como diagnóstico diferencial em quadros psiquiátricos de início súbito ou persistentes.

Os estudos reforçam que a normalização dos níveis de cortisol é o principal fator para melhora dos sintomas psiquiátricos e cognitivos, como memória e concentração. No entanto, muitos pacientes apresentam efeitos residuais do hipercortisolismo no cérebro, haja vista que mesmo após a normalização dos níveis de cortisol, ainda apresentam depressão, ansiedade, problemas de memória e concentração.

Quanto à parte terapêutica, ainda segundo as autoras, os anti-glicocorticóides e antidepressivos são eficazes no manejo da depressão associada à síndrome de Cushing, porém a psicoterapia se destaca como tratamento essencial para depressão e ansiedade, em especial a terapia cognitivo-comportamental. Inibidores da síntese de corticosteróides, como cetoconazol, metirapona e aminoglutetimida, auxiliam na redução dos sintomas depressivos e incapacitantes, enquanto antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) e ISRS (sertralina, fluoxetina, citalopram) são úteis em fases posteriores, já que existem altas chances de persistência

de sintomas, mesmo com a resolução do hipercortisolismo. Em casos de ansiedade intensa, o uso criterioso de benzodiazepínicos, como o clonazepam em baixas doses, pode complementar o tratamento.

Dessa forma, como conclui o artigo, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno com anti-glicocorticóides, antidepressivos e psicoterapia, aliados ao monitoramento contínuo dos sintomas psiquiátricos e cognitivos se faz necessário. Essa abordagem multidisciplinar permite não apenas o controle dos sintomas, mas também a melhora sustentada da qualidade de vida, reduzindo o risco de recaídas e as sequelas cognitivas permanentes associadas à Síndrome de Cushing.

Saúde Mental e Estética

A relação entre saúde mental e estética tem se mostrado complexa e multifacetada, influenciando diretamente a percepção que o indivíduo tem de si mesmo. A preocupação excessiva com padrões de beleza e a insatisfação com a própria aparência podem gerar impactos significativos na autoestima, desencadeando sentimentos de inadequação, ansiedade e depressão (RODRIGUES & SOUZA, 2020). Do ponto de vista psicanalítico, a autoimagem está intimamente ligada ao conceito de ego e à formação da identidade, de modo que frustrações com o corpo podem refletir conflitos internos e afetar a relação do sujeito com o mundo social (LACAN, 1977). Além disso, pressões estéticas contemporâneas, reforçadas por mídias digitais e redes sociais, intensificam as angústias e a vigilância extrema sobre a aparência, promovendo comparações constantes, junto à busca por padrões inalcançáveis (PEREIRA *et al.*, 2021). Dessa forma, é imprescindível que o profissional considere o impacto da estética na saúde mental. Essa intervenção deve ser feita por meio do reconhecimento da necessidade de intervenções

terapêuticas globais, que contemplem os aspectos físicos, mas também os efeitos psicológicos e sociais associados à imagem corporal.

As flutuações hormonais e os fenômenos endócrinos desempenham papel significativo tanto na aparência física quanto na saúde mental dos indivíduos. Alterações nos níveis de hormônios sexuais, como estrogênio e testosterona, influenciam a distribuição de gordura corporal, a oleosidade da pele e o surgimento de acne, modificando características visíveis e potencialmente afetando a autoestima (DO *et al.*, 2016; THIBOUTOT *et al.*, 2022). Além disso, desequilíbrios hormonais associados a situações de estresse, como aumento do cortisol, podem provocar ganho de peso localizado, alterações na composição corporal e sintomas psicológicos, incluindo ansiedade, irritabilidade e depressão (FERRARI & SANTOS, 2019). Dessa forma, a relação entre alterações hormonais e saúde mental evidencia-se como um fenômeno multifatorial, no qual a percepção do próprio corpo interage com processos bioquímicos internos, reforçando a necessidade de abordagens integradas que considerem tanto os aspectos físicos quanto os emocionais do indivíduo.

CONCLUSÃO

Em vista dos pontos apresentados, as alterações hormonais exercem papel determinante na composição corporal e no aspecto físico dos indivíduos, influenciando diretamente sua visão psicossocial de si próprio. Tais mudanças morfológicas, mediadas por hormônios como o GH, IGF-1, estrogênio, testosterona e cortisol refletem-se diretamente na estética e na proporção corporal, nas quais podem comprometer o crescimento da criança, variação da distribuição corporal durante a puberdade, surgimento de acne, obesidade central, fragilidade muscular, estrias arroxeadas e pele fina. Assim, a flutuação hormonal não se limita ao plano biológico, mas repercute na esfera emocional e social do indivíduo, influenciando sua identidade e sua percepção de pertencimento. Desse modo, deve-se realizar uma abordagem clínica integral, buscando compreender tanto o âmbito físico, quanto mental dos pacientes, a fim de promover intervenções mais eficazes, contemplando o sujeito em sua totalidade biopsicossocial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTAR, S. A.; ASHOUR, N. A.; SHARAKY, M. *et al.* Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 168, p. 115734, 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115734.
- BARDIN, L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70, 2016.
- BAUDRAND, R.; VAIDYA, A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, v. 22, n. 3, p. 143-149, 2015. doi:10.1097/MED.000000000000152.
- BAVARESCO, A.; MAZZEO, P.; LAZZARA, M. *et al.* Adipose tissue in cortisol excess: What Cushing's syndrome can teach us? *Biochemical Pharmacology*, v. 223, p. 116137, maio 2024. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116137.
- BIRO, F. M.; CHAN, Y. M. Normal puberty. In: UPTODate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, Ma, 2024.
- DO, T. *et al.* Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *JAMA Dermatology*, v. 152, n. 7, p. 801-808, 2016. doi:10.1001/archderm.135.9.1041.
- FERRARI, L.; SANTOS, R. H. Impacto do cortisol e do estresse na composição corporal e saúde mental. *Revista Brasileira de Endocrinologia*, v. 15, n. 2, p. 45-53, 2019.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 13. ed. 2017.
- KNEŽEVIĆ, E. *et al.* The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, v. 12, n. 23, p. 2726, 2023. DOI: 10.3390/cells12232726.
- LACAN, J. *Écrits: A Selection*. London: Tavistock, 1977.
- LIN, T. Y.; HANNA, J.; ISHAK, W. W. Psychiatric symptoms in Cushing's syndrome: a systematic review. *Innovation in Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 1-3, p. 30-35, 2020.
- MICHAELIS. *Dicionário da Língua Portuguesa*. 2024.
- PEREIRA, S. *et al.* Adult female acne: a guide to clinical practice. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 96, n. 1, p. 62-71, jan./fev. 2021. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198203>.
- PICARDO, M. *et al.* Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *British Journal of Dermatology*, v. 181, n. 4, p. 677-686, 2019. doi:10.1111/bjd.17981.
- RODRIGUES, M.; SOUZA, F. Relação entre imagem corporal, saúde mental e padrões estéticos contemporâneos. *Revista Brasileira de Psicologia da Saúde*, v. 12, n. 3, p. 115-126, 2020.
- SCIENCE PUBLISHERS / SciELO Brasil. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. Disponível em: <https://www.jahonline.org/action/showPdf?pii=S1054-139X%2802%2900485-8>. Acesso em: 06 nov. 2025.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DERMATOLÓGICA. *Acne: abordagem clínica e terapêutica*. Rio de Janeiro: SBCD, 2024.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da acne*. São Paulo: SBD, 2012.
- THIBOUTOT, D. M. *et al.* Sex hormones and acne: State of the art. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 36, n. 11, p. 1780-1789, 2022. doi:10.1111/ddg.14426.
- VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- ZUBOULIS, C. C. *et al.* Acne: hormonal concepts and therapy. *Dermato-Endocrinology*, v. 1, n. 3, p. 108-117, 2009. doi:10.1016/j.clindermatol.2004.03.010.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 6

USO DO OZEMPIC COMO ESTRATÉGIA DE CONTROLE DE VÍCIO EM BEBIDA ALCOÓLICA

GABRIELA CARMINATI LINO¹
ULYSSES RAZIA CAVALCANTI¹
ROBERTA SCHULTZ MACHADO DOS SANTOS¹
CAMILA BEATRIZ FACHINI¹
LAURA HECK ZETTERMANN¹
LAURA SCHMITT JURUENA SASSEN¹
GABRIELLE DAMIANI BRUN¹
MANUELA TIMM¹
LEONARDO AUGUSTO SCHREINER¹
ANDRÉ FELIPE HOERNIG¹
EMANUELA DALTOÉ PARIS¹
VITÓRIA FLORES DOS SANTOS¹
MARIA CLARA REIMANN¹
THEO FUTURO TELÖKEN¹

¹Discente – Medicina Na Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS.

Palavras-chave: Semaglutida; Transtorno por Uso de Álcool; Redução de Fissura.

DOI

10.59290/9490523252

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno por Uso de Álcool (TUA) representa um dos mais significativos desafios de saúde pública em escala global, impondo uma carga substancial sobre indivíduos, sistemas de saúde e economias. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o consumo de álcool foi responsável por 2,6 milhões de mortes em 2019, o que corresponde a 4,7% de todas as fatalidades anuais. Globalmente, estima-se que aproximadamente 400 milhões de pessoas vivam com TUA, com uma prevalência marcadamente maior no sexo masculino. A carga socioeconômica associada é igualmente alarmante. Nos Estados Unidos, por exemplo, os custos anuais relacionados ao uso indevido de álcool foram estimados em US\$ 249 bilhões, englobando despesas com saúde, perdas de produtividade e custos judiciais, sendo que a maior parte desses custos deriva do consumo excessivo de álcool (*binge drinking*).

Apesar da elevada prevalência e do impacto devastador do TUA, as opções de tratamento farmacológico atuais possuem eficácia limitada e taxas de resposta modestas. As terapias de primeira linha aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA incluem a naltrexona (um antagonista de receptores opioides), o acamprosato (um modulador do sistema glutamatergico) e o disulfiram (um inibidor da enzima aldeído desidrogenase). O topiramato, um anticonvulsivante, também é utilizado de forma *off-label*. No entanto, estudos e meta-análises indicam que uma proporção significativa de pacientes, estimada entre 38% e 70%, não obtém benefícios, ou apenas benefícios parciais, com esses tratamentos (FAROKHNIA, *et al.* 2025). Essa lacuna terapêutica sublinha a necessidade urgente de desenvolver novas abordagens farmacológicas que possam atender a uma popula-

ção maior de pacientes e oferecer resultados mais robustos e duradouros.

A neurobiologia da dependência de álcool é complexa, mas a desregulação do sistema de recompensa dopaminérgico cerebral é amplamente reconhecida como um mecanismo central. Este sistema, composto primariamente pelas vias mesolímbica e mesocortical, origina-se na área tegmental ventral (VTA) e projeta-se para estruturas como o núcleo accumbens (NAc) e o córtex pré-frontal (CPF). O álcool, assim como outras substâncias de abuso, aumenta agudamente a liberação de dopamina no NAc, gerando sensações de prazer e reforçando o comportamento de consumo. Com o uso crônico, ocorrem adaptações neuroplásticas que levam a um estado hipodopaminérgico, caracterizado pela diminuição da atividade do sistema de recompensa, o que contribui para a compulsão pelo álcool, a perda de controle e a vulnerabilidade a recaídas (CHUONG *et al.* 2023). A compreensão aprofundada dessas vias neurais é fundamental para a identificação de novos alvos terapêuticos. Nesse contexto, a modulação de sistemas neuroendócrinos que interagem com o circuito de recompensa, como o sistema do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), surge como uma fronteira promissora na busca por tratamentos mais eficazes para o TUA (DUGGAN *et al.* 2025).

Evidências sugerem que a obesidade e os transtornos por uso de substâncias compartilham mecanismos neurobiológicos comuns, especialmente no sistema de recompensa cerebral. Tanto o ato de comer compulsivamente quanto o uso abusivo do álcool envolvem uma ativação disfuncional das vias dopaminérgicas mesolímbicas, levando a padrões de reforço semelhantes a perda de controle sobre o consumo. A neurobiologia associa fortemente os estímulos alimentares altamente palatáveis e substâncias aditivas (STUBER, 2025), nesse caso ana-

lisando a bebida alcóolica, resultando no comportamento compulsivo. Assim, para compreender essa sobreposição entre metabolismo e recompensa, é fundamental compreender o mecanismo do vício.

O eixo intestino-cérebro, por sua vez, representa uma via bidirecional de comunicação mediada por hormônios, citocinas e neurotransmissores, integrando o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal e a microbiota intestinal. Nesse contexto, o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) desempenha papel central. Além de regularizar a glicêmica e o esvaziamento gástrico, o GLP-1 atua sobre receptores cerebrais localizados em regiões-chave do sistema de recompensa, como o hipotálamo, VTA e NAc. A ativação desses receptores modula a liberação de dopamina, reduzindo a resposta hedônica a estímulos de reforço - incluindo o álcool - e atenuando o comportamento compulsivo (STUBER, 2025). Esses achados reforçam a ideia de que a regulação metabólica e o controle do vício estão intimamente ligados por meio do eixo intestino-cérebro, e que a modulação farmacológica desse sistema, especialmente por meio dos agonistas do receptor de GLP-1, pode apresentar uma nova e promissora via terapêutica para o transtorno por uso de álcool.

Diante desse panorama, o presente capítulo tem como objetivo analisar o potencial terapêutico da semaglutida (Ozempic), um agonista do receptor de GLP-1, como estratégia emergente no controle do Transtorno por Uso de Álcool. Busca-se compreender seus mecanismos de ação neurobiológica, as evidências clínicas disponíveis e as perspectivas futuras para sua aplicação no contexto da dependência alcóolica.

METODO

Conduziu-se uma revisão integrativa da literatura realizada entre outubro e novembro de 2025, com base na análise de artigos científicos

publicados em inglês e português, obtidos nas bases PubMed, Scopus, SciELO e *Web of Science*. As palavras-chave utilizadas na busca foram: “*semaglutide*”, “*Ozempic*”, “*GLP-1 receptor agonist*”, “*alcohol use disorder*”, “*addiction treatment*” e “*reward system*”.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 20 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram organizados e apresentados em tabelas, gráficos e quadros, ou de forma descritiva, agrupados em categorias temáticas que abordam: os mecanismos neurobiológicos da semaglutida no sistema de recompensa cerebral, as evidências clínicas e pré-clínicas sobre redução do consumo de álcool, as implicações terapêuticas e éticas dessa abordagem, e as perspectivas futuras de uso da semaglutida no manejo de transtornos aditivos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Ação e Neurobiologia do Sistema GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) exerce amplas ações metabólicas e neuromodulatórias por meio da ativação de seus receptores (GLP-1R). Entre as funções metabólicas conhecidas estão o estímulo à secreção de insulina, a inibição do glucagon em situações de hiperglicemia, o retardo do esvaziamento gástrico e a indução da saciedade. No sistema nervoso central (SNC), os receptores de GLP-1 estão distribuídos em áreas envolvidas na regulação do comportamento alimentar e do sistema de recompensa, como o núcleo arqueado do hipotálamo, o núcleo do trato solitário (NTS), a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens (NAc), a amígdala e o córtex pré-frontal. A expressão predominante desses receptores em neurônios GABAérgicos e, em menor proporção, em neurônios dopaminérgi-

cos e glutamatérgicos evidencia seu papel modulador na neurotransmissão inibitória e excitatória (GRAHAM *et al.*, 2021).

A nível celular, o receptor de GLP-1 é acoplado à proteína Gs, cuja ativação estimula a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e a subsequente ativação da proteína quinase A (PKA). Essa cascata promove a fosforilação de canais iônicos e proteínas sinápticas que reduzem a excitabilidade dos neurônios dopaminérgicos da VTA e limitam a liberação de dopamina no NAc. Paralelamente, ocorre a potencialização das correntes GABAA tônicas, demonstrando o reforço da inibição neuronal mediada pelo GLP-1 (NETSYK *et al.*, 2025; CHUONG *et al.*, 2023). Esses achados reforçam que os efeitos antiaditivos dos agonistas de GLP-1 resultam tanto de ações sinápticas rápidas quanto de alterações duradouras na plasticidade neuronal.

O eixo intestino-cérebro (*gutbrain axis*) é essencial para compreender os efeitos dos GLP-1RAs sobre o controle do vício em álcool e outras substâncias. Esse eixo representa um sistema de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o SNC, integrando vias neurais, endócrinas e imunológicas. Evidências mostram que os GLP-1RAs atenuam a resposta dopaminérgica mesolímbica desencadeada por estímulos recompensadores, como bebidas alcoólicas, nicotina e opioides, reduzindo o reforço positivo associado ao consumo (MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Estudos recentes indicam que os GLP-1RAs aumentam a neurotransmissão GABAérgica em regiões-chave, como a amígdala central e o córtex infralímbico, promovendo maior inibição neuronal e consequente redução da motivação para o consumo de álcool (NETSYK *et al.*, 2025). Esses efeitos se somam à capacidade da semaglutida de reduzir apetite, sede e ingestão calórica, sugerindo que a diminuição do consumo alcoólico envolve tanto mecanismos

neuroquímicos quanto metabólicos (CHUONG *et al.*, 2023).

Além das ações sobre o SNC, os efeitos metabólicos incluem melhora da homeostase glicêmica, redução da gliconeogênese hepática, diminuição da lipogênese e aumento da oxidação de ácidos graxos, contribuindo para a redução de esteatose hepática e melhora do perfil metabólico (AL QASSAB *et al.*, 2025). O atraso do esvaziamento gástrico e a modulação central da saciedade reforçam a redução sustentada do peso corporal e do apetite (KANOSKI *et al.*, 2016).

No contexto do transtorno por uso de álcool (TUA), os efeitos neurocomportamentais dos GLP-1RAs se destacam. Estudos clínicos demonstram que a semaglutida reduz o consumo de álcool, a intensidade do desejo, os episódios de *binge drinking* e os dias de consumo pesado (HENDERSHOT *et al.*, 2025). Essa modulação parece ocorrer via redução da liberação de dopamina no NAc e aumento da atividade GABAérgica, diminuindo o reforço positivo associado à bebida (CHUONG *et al.*, 2023; NETSYK *et al.*, 2025).

Os efeitos metabólicos e neurocomportamentais dos agonistas do receptor de GLP-1 convergem no eixo intestino-cérebro, integrando vias homeostáticas e hedônicas. Dessa forma, os GLP-1RAs influenciam simultaneamente a homeostase energética — reduzindo apetite, lipogênese e peso corporal — e o sistema de recompensa, atenuando a liberação dopaminérgica e a impulsividade associada ao consumo de álcool (KANOSKI *et al.*, 2016; CHUONG *et al.*, 2023; MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Dessa forma, a semaglutida se destaca como abordagem terapêutica multimodal, atuando sobre aspectos metabólicos, neuroquímicos e comportamentais, ampliando as possibilidades de intervenção em transtornos aditivos. Entretanto, apesar dos resultados promissores, ainda

são necessários ensaios clínicos de larga escala para confirmar sua eficácia e segurança (MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Evidências Clínicas Recentes

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos recentes investigaram os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), como a semaglutida, no consumo de álcool e nos sistemas neurocomportamentais relacionados à recompensa.

Ensaios Clínicos em Humanos

O ensaio clínico randomizado publicado no JAMA *Psychiatry* em 2025 avaliou 48 participantes (34 mulheres e 14 homens), com idade média de 39,9 anos, submetidos a tratamento com semaglutida em baixa dose. Os resultados demonstraram redução significativa na quantidade de álcool consumida durante a tarefa laboratorial de auto-administração pós-tratamento, apresentando tamanhos de efeito médios a grandes tanto para os gramas de álcool consumidos ($B = -0,48$; IC 95% $-0,85$ a $-0,11$; $P = .01$) quanto para a concentração máxima de álcool no ar expirado ($B = -0,46$; IC 95% $-0,87$ a $-0,06$; $P = .03$). Além disso, a semaglutida reduziu o número de doses por dia de consumo ($B = -0,41$; IC 95% $-0,73$ a $-0,09$; $P = .04$) e o desejo semanal por álcool ($B = -0,39$; IC 95% $-0,73$ a $-0,06$; $P = .01$), prevendo maiores reduções no consumo excessivo de álcool ao longo do tempo em comparação ao placebo ($B = 0,84$; IC 95% $0,71$ a $0,99$; $P = .04$). O tratamento também se associou a reduções relativas no número de cigarros por dia em participantes com uso atual de tabaco ($B = -0,10$; IC 95% $-0,16$ a $-0,03$; $P = .005$). Esses achados sugerem que a semaglutida em baixa dose pode reduzir o desejo (*craving*) e alguns desfechos relacionados ao consumo de álcool, reforçando a necessidade de ensaios clínicos mais amplos para avaliar o potencial dos GLP-1RAs no tratamento do transtorno por uso de álcool (TUA).

Outro estudo, publicado no JCI Insight em 2023, examinou os efeitos da semaglutida em camundongos e ratos, considerando tanto o consumo de álcool quanto a neurotransmissão inibitória e o comportamento motor. Em camundongos que consumiam álcool doce, a semaglutida reduziu significativamente a ingestão em todas as doses testadas, sem diferenças entre machos e fêmeas. Para o álcool não doce, a redução ocorreu com doses $\geq 0,003$ mg/kg, sendo as fêmeas mais propensas a beber, sem interação significativa entre dose e sexo. Em ratos dependentes de álcool, a semaglutida reduziu a auto-administração de álcool não doce apenas na dose mais alta (0,1 mg/kg), sem alterar a ingestão de água. O estudo também demonstrou redução do consumo de soluções doces não alcoólicas (glicose+sacarina, sacarina) e de soluções calóricas não alcoólicas (malto-dextrina, óleo de milho) em todas as doses testadas, assim como diminuição da ingestão de água e ração em camundongos que consumiam álcool não doce, sugerindo efeito de supressão de consumo geral.

No nível neurofisiológico, em ratos não dependentes, a semaglutida aumentou a frequência de correntes inibitórias espontâneas mediadas por GABA (sIPSCs) em neurônios do núcleo central da amígdala (CeA) e do córtex infralímbico (ILC), indicando aumento da liberação pré-sináptica de GABA. Em ratos dependentes de álcool, os efeitos foram heterogêneos, com aumento de GABA em alguns neurônios e diminuição em outros. Quanto ao comportamento motor, a semaglutida na dose de 0,1 mg/kg reduziu a locomoção espontânea em camundongos, mas não alterou a coordenação motora nem a ataxia induzida pelo álcool. Nos ratos dependentes, não houve alterações significativas na locomoção. De forma geral, os efeitos da semaglutida foram dependentes da dose, sendo mais eficazes em doses mais altas, com

redução do consumo de álcool e calorias sem prejuízo da coordenação motora.

Efeitos sobre Craving, Consumo Médio Semanal e Binge Drinking

No ensaio do JAMA *Psychiatry*, os efeitos da semaglutida sobre o número de doses por dia do calendário não foram significativos, mas foram observadas reduções no número de doses por dia de consumo e nos dias de consumo excessivo (*binge drinking*), além da diminuição dos episódios de craving ao longo do tempo. O estudo de JCI *Insight* confirmou que a semaglutida reduz o consumo de álcool em padrão de *binge drinking* tanto em camundongos quanto em ratos, sem diferenças significativas entre os sexos. Os resultados sugerem que os efeitos da semaglutida em suprimir comportamentos de consumo não são específicos para o álcool, sendo parcialmente mediados pela redução do apetite, da sede e pela influência sobre a palatabilidade de soluções doces e calorias.

Efeitos Colaterais

No JAMA *Psychiatry*, a semaglutida foi associada a uma redução média de peso de aproximadamente 5% em relação ao placebo (5,05% [SD 3,56] vs +0,18% [SD 2,5]; interação tempo-tratamento: $\beta = 0,07$; IC 95% 0,08 a 0,05; $P < 0,001$). Não foram observados eventos adversos graves, interações adversas com álcool ou descontinuações relacionadas ao tratamento, nem efeitos significativos sobre HbA1c, pressão arterial ou escores de depressão. Já nos estudos pré-clínicos do JCI *Insight*, a semaglutida reduziu a locomoção espontânea apenas na dose mais alta, sem alterar coordenação motora ou ataxia induzida por álcool, mas diminuiu ingestão de água e ração, sugerindo efeito de supressão geral do consumo. Há discussão sobre a possibilidade de esses efeitos estarem relacionados a mal-estar visceral ou náusea, efeito comum a análogos de GLP-1.

Estudos Adicionais em Humanos

Evidências adicionais indicam que os efeitos dos GLP-1RAs extrapolam o controle metabólico, podendo influenciar o consumo de substâncias como álcool. Um ensaio clínico de 2022 testou a exenatida, agonista de GLP-1 de primeira geração, que não reduziu significativamente o número de dias de consumo excessivo na análise geral, mas apresentou redução significativa em participantes com obesidade. Revisões sistemáticas, como a de Subhani *et al.*, mostraram resultados similares com exenatida e dulaglutida, enquanto pessoas com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ poderiam apresentar aumento do consumo alcoólico.

Estudos de coorte retrospectivos, como o de Wang *et al.* (2024), indicaram que em pacientes com obesidade, o uso de semaglutida reduziu 56% o risco de novo diagnóstico de TUA e 75% o risco de recorrência, comparado a naltrexona ou topiramato, com efeitos consistentes em indivíduos com diabetes tipo 2. Revisões sobre tirzepatida, agonista duplo de GLP-1 e GIP, sugerem associação semelhante em pessoas com comorbidades metabólicas, mas os efeitos em indivíduos sem essas condições ainda não são conhecidos. Lähteenvuori *et al.* (2024) observaram que semaglutida e liraglutida reduziram hospitalizações por TUA em 36% e 28%, respectivamente, enquanto naltrexona e topiramato apresentaram redução de apenas 2%, sem associação com hospitalizações por tentativa de suicídio.

Evidências em Populações Específicas

Estudos focados em obesos mostraram resultados mais robustos. Qudus *et al.* (2023) demonstraram que indivíduos com IMC ≥ 30 em uso de semaglutida ou tirzepatida apresentaram redução significativa do consumo médio de álcool, episódios de *binge drinking* e escores AUDIT, com atenuação de efeitos sedativos e esti-

mulantes da intoxicação. Grandes bancos de dados, como o de Witzel *et al.* (2023), indicaram redução de 33-66% no risco de diagnóstico ou recaída de TUA em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo benefício para essa comorbidade. Entretanto, lacunas permanecem para idosos, pessoas com TUA sem comorbidades e indivíduos com doença hepática alcoólica, sendo necessários ensaios clínicos randomizados adicionais para validação.

Em resumo, os GLP-1RAs, especialmente a semaglutida, mostram potencial promissor para redução do consumo de álcool, integrando efeitos metabólicos, neuroquímicos e comportamentais, mas a confirmação da eficácia e a definição de diretrizes clínicas dependem de estudos futuros

Comparação entre Terapias Tradicionais e a Nova Abordagem com Agonistas de GLP-1

Nas últimas décadas, o tratamento do transtorno por uso de álcool (AUD) tem se apoiado principalmente em terapias que visam reduzir o desejo e prevenir recaídas, mas com resultados limitados. Medicamentos como naltrexona, acamprosato e disulfiram apresentam eficácia comprovada, mas muitos pacientes têm resposta parcial ou dificuldade de adesão devido aos efeitos adversos e à necessidade de abstinência prévia (LIRA *et al.*, 2025). Além disso, essas farmacoterapias permanecem subutilizadas, com prescrições *off-label* e acesso limitado a menos de 2% dos pacientes (LIRA *et al.*, 2025). Nesse cenário, surge o interesse pelos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), que atuam de maneira distinta ao influenciar tanto o metabolismo quanto os circuitos cerebrais ligados à recompensa, integrando o tratamento metabólico e o controle do comportamento aditivo (PETRIE & MAYO, 2025).

Os GLP-1RAs, como a semaglutida, promovem aumento da secreção de insulina, retardamento do esvaziamento gástrico e indução da saciedade, agindo como análogos do peptídeo GLP-1 com alta afinidade pelo receptor (PETRIE & MAYO, 2025). Estudos experimentais indicam que o GLP-1 modula circuitos de recompensa e controle inibitório, incluindo núcleo accumbens, área tegmental ventral, córtex infralímbico e amígdala central, regiões críticas no comportamento aditivo (CHUONG *et al.*, 2023). A ativação dos receptores de GLP-1 nessas áreas aumenta a atividade GABAérgica e reduz a liberação de dopamina, ajustando o balanço inibitório/excitatório, diminuindo o reforço positivo e o desejo de consumo de álcool.

Enquanto as terapias tradicionais dependem da abstinência total para iniciar o tratamento, os GLP-1RAs podem ser utilizados mesmo em indivíduos que ainda consomem álcool, favorecendo estratégias de redução de danos (HENDERSHOT *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025). Essa flexibilidade pode aumentar a adesão e tornar o tratamento mais acessível a pacientes que têm dificuldade em manter abstinência prolongada. Além disso, os GLP-1RAs apresentam efeitos metabólicos adicionais, como redução do peso corporal e melhora da função hepática, sendo potencialmente benéficos para pacientes com doença hepática alcoólica (AL QASSAB *et al.*, 2025).

Estudos clínicos e retrospectivos reforçam essa abordagem. Ensaios com semaglutida mostraram redução significativa na quantidade de álcool ingerida por episódio e menor *craving* semanal, com magnitude de efeito moderada a alta, mesmo em doses inferiores às utilizadas para diabetes ou obesidade (HENDERSHOT *et al.*, 2025). Dados observacionais indicam reduções expressivas em diagnósticos incidentes e recorrentes de AUD, bem como em hospitalizações relacionadas ao álcool (LIRA *et al.*, 2025).

A redução do consumo parece mais expressiva em indivíduos com maior ingestão de álcool e não está necessariamente relacionada ao peso corporal, embora os efeitos sejam mais evidentes em pessoas com IMC ≥ 30 (PETRIE & MAYO, 2025).

Em contraste, a naltrexona, antagonista dos receptores μ -opioides, reduz o prazer associado ao consumo de álcool, mas sua eficácia depende de períodos prévios de abstinência e adesão rigorosa (LIRA *et al.*, 2025). O acamprosato atua na homeostase glutamatérgica, atenuando sintomas de abstinência e *craving*, mas apresenta resposta limitada em usuários que mantêm consumo ativo (PETRIE & MAYO, 2025). Assim, os GLP-1RAs diferem por não se restringirem a um único alvo neurotransmissor, promovendo modulação neuroendócrina e metabólica integrada.

Essa abordagem também abre espaço para o uso preventivo ou de redução de consumo em indivíduos que não buscam tratamento para AUD, podendo ser aplicada como estratégia de promoção de qualidade de vida (PETRIE & MAYO, 2025). Estudos sugerem que o GLP-1RAs apresenta eficácia mais duradoura em comparação às medicações tradicionais, embora os mecanismos precisos que sustentam a redução do consumo de álcool ainda estejam em investigação (LIRA *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025).

Em resumo, os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma inovação no manejo do AUD, ao combinarem efeitos metabólicos e neuropsiquiátricos em uma única intervenção. Essa abordagem desafia a prática tradicional centrada na abstinência, propondo uma visão mais integrada do tratamento do vício e alinhando-se a estratégias contemporâneas de redução de danos. Embora sejam necessários ensaios clínicos de maior duração para confirmar segurança e eficácia, os dados atuais indicam

que medicamentos como a semaglutida podem transformar a compreensão e a prática do tratamento de AUD, promovendo mudança de paradigma e melhores resultados (LIRA *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025).

Perspectivas Futuras e Pesquisas em Andamento

Nos últimos anos, o uso de agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida (Ozempic®), tem sido investigado como possível estratégia para reduzir o consumo de álcool. Estudos preliminares, como o ensaio clínico conduzido por Hendershot *et al.* (2024), demonstraram redução significativa no desejo e na ingestão alcoólica em pacientes com transtorno por uso de álcool tratados com semaglutida. Ensaios clínicos em andamento, buscam confirmar esses achados e definir a dose e duração ideais do tratamento (*ClinicalTrials.gov* – NCT0552-0775, NCT06015893, NCT058956-43). Revisões recentes também apontam que o efeito da semaglutida sobre o sistema de recompensa cerebral pode repensar uma nova abordagem terapêutica para o alcoolismo, embora sejam necessários estudos mais amplos e de longo prazo para consolidar sua eficácia e segurança.

Além do potencial uso da semaglutida no controle do consumo de álcool, estudos recentes investigam os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 em outros transtornos de adição, como dependência de nicotina, opioides, cocaína e compulsão alimentar. Pesquisas pré-clínicas sugerem que esses fármacos reduzem a ativação dos circuitos de recompensa dopaminérgicos, diminuindo o impulso por substâncias e comportamentos aditivos. Ensaios com roedores e humanos indicam que a semaglutida e outros análogos do GLP-1 podem atenuar o desejo por nicotina e reduzir episódios de alimentação compulsiva, embora a evidência clínica ainda seja limitada. Esses achados reforçam o interesse crescente em explorar o papel dos

agonistas de GLP-1 como moduladores gerais do comportamento aditivo, com potencial aplicação em múltiplas formas de dependência.

O avanço no desenvolvimento de agonistas duplos, como os que atuam simultaneamente nos receptores de GLP-1 e GIP (ex.: tirzepatida) ou nos receptores de GLP-1 e GCGR, tem despertado interesse quanto aos seus efeitos sobre o comportamento aditivo. Estudos experimentais indicam que esses compostos podem exercer ação mais ampla sobre os circuitos de recompensa cerebral, potencializando a redução do desejo por substâncias e alimentos altamente palatáveis. Pesquisas recentes sugerem que a tirzepatida, por exemplo, pode diminuir o consumo de álcool e alimentos em modelos animais, embora evidências clínicas em humanos ainda sejam incipientes (JERLHAG & LARSSON, 2024; ZHANG *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a utilização de técnicas avançadas de neuroimagem funcional, como ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), tem permitido compreender de forma detalhada os efeitos centrais da semaglutida sobre o cérebro. Esses métodos vêm sendo aplicados em estudos que buscam mapear alterações na atividade e na conectividade de regiões relacionadas ao sistema de recompensa, incluindo estriado ventral, córtex pré-frontal e amígdala — áreas envolvidas na motivação, impulsividade e controle do comportamento aditivo. Evidências preliminares indicam que o uso de agonistas de GLP-1 pode reduzir a resposta neural a estímulos associados ao álcool e a alimentos hipercalóricos, sugerindo um efeito modulador sobre os mecanismos de reforço dopaminérgico.

Um estudo conduzido por Hendershot *et al.* (2025) demonstrou que indivíduos tratados com semaglutida apresentaram menor ativação do estriado diante de imagens de bebidas alcoóli-

cas, em comparação com o grupo controle, reforçando a hipótese de uma ação central na regulação do desejo e do consumo. Além disso, investigações em modelos animais utilizando PET têm mostrado alterações na liberação de dopamina e na sinalização mesolímbica, o que pode explicar parte dos efeitos observados clinicamente (VAN ZESSEN & JERLHAG, 2024). Essas abordagens baseadas em neuroimagem são fundamentais para elucidar o mecanismo de ação cerebral da semaglutida e para identificar alvos específicos de intervenção.

Outra linha de investigação promissora refere-se à busca por biomarcadores de resposta à semaglutida em pacientes com transtornos de adição. Esses biomarcadores — que podem incluir moléculas inflamatórias circulantes e medidas de conectividade cerebral — têm o potencial de prever a eficácia terapêutica e individualizar o tratamento. Pesquisas iniciais indicam que a modulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , pode estar associada à melhora do controle de impulsos e à redução do *craving*, sugerindo uma ligação entre os efeitos metabólicos e neuropsiquiátricos da medicação. Além dos marcadores inflamatórios, alterações em peptídeos intestinais como GLP-1, peptídeo YY e GIP vêm sendo estudadas por seu papel na comunicação entre intestino e cérebro — o chamado “eixo intestino-cérebro” —, que parece ter relevância direta nos comportamentos de recompensa e compulsão. Por outro lado, estudos de neuroimagem multimodal associam padrões específicos de conectividade funcional a respostas terapêuticas mais favoráveis, levantando a possibilidade de uso desses parâmetros como preditores objetivos de sucesso terapêutico (JERLHAG, 2025).

No conjunto, essas pesquisas sinalizam uma tendência crescente em integrar dados clínicos, neurofuncionais e moleculares para compreen-

der de maneira abrangente os efeitos da semaglutida sobre o comportamento aditivo. A identificação de biomarcadores confiáveis poderá, futuramente, permitir uma medicina de precisão no tratamento das dependências, orientando a escolha de pacientes que mais se beneficiariam com o uso de agonistas de GLP-1 ou de novos fármacos da mesma classe (HENDERSHOT *et al.*, 2025; VAN ZESSEN & JERLHAG, 2024; JERLHAG, 2025; MOGHADAM *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O uso de agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, inaugura uma nova era na compreensão e no tratamento dos transtornos por uso de álcool. Esses achados demonstram de forma robusta que os circuitos metabólicos e os sistemas de recompensa cerebral estão interligados, funcionando como dimensões de um mesmo eixo neurobiológico. Pela primeira vez, uma classe de fármacos desenvolvida para controle glicêmico e obesidade revela potencial para modular também o comportamento aditivo, integrando metabolismo e neurociência do vício (FAROKHNIA *et al.*, 2025).

Essa integração rompe paradigmas tradicionais e impulsiona uma mudança de perspectiva: o alcoolismo deixa de ser visto apenas sob uma ótica moral ou comportamental e passa a

ser compreendido como transtorno neurobiológico multifatorial. Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 emergem como agentes transdiagnósticos, capazes de modular múltiplos sistemas metabólico, emocional e aditivo, oferecendo uma perspectiva terapêutica integrada (DUGGAN *et al.*, 2025).

Estudos experimentais e clínicos indicam reduções significativas no consumo e no craving, acompanhadas de alterações neuroquímicas em regiões centrais da recompensa e da saciedade (CHUONG *et al.*, 2023; HENDERSHOT *et al.*, 2025). Essas descobertas sugerem a possibilidade de uma medicina mais unificada, na qual corpo e mente são tratados como partes de um mesmo sistema regulatório.

Assim, o avanço das pesquisas com agonistas de GLP-1 representa mais do que uma nova alternativa farmacológica: simboliza uma mudança de paradigma no manejo dos transtornos aditivos. Ao integrar metabolismo, emoção e comportamento, a semaglutida e seus análogos nos convidam a repensar o conceito de vício sob uma ótica biológica e compassiva. A consolidação dessa evidência, por meio de ensaios clínicos robustos e de longa duração, poderá redefinir as fronteiras entre tratamento metabólico e psiquiátrico, marcando um passo decisivo rumo a uma medicina verdadeiramente integrativa e centrada no paciente (FAROKHNIA *et al.*, 2025; VENDRUSCOLO & LEGGIO, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL QASSAB, M. *et al.* The Expanding Role of GLP-1 Receptor Agonists: Advancing Clinical Outcomes in Metabolic and Mental Health. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 47, n. 4, p. 285, 2025. DOI: 10.3390/cimb47040285.
- CHUONG, V. *et al.* The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*, v. 8, n. 12, e170671, 2023. DOI: 10.1172/jci.insight.170671.
- FAROKHNIA, M. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, but not dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, reduce alcohol intake. *Journal of Clinical Investigation*, v. 135, n. 9, e188314, 2025. DOI: 10.1172/JCI188314.
- GRAHAM, D. L. *et al.* A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 528, n. 14, p. 2445–2470, 2020. DOI: 10.1002/cne.24905.
- HENDERSHOT, C. S. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, v. 82, n. 4, p. 395–405, 2025. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4789.
- JERLHAG, E. GLP-1 receptor agonists as potential treatments for substance use disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2025. DOI: 10.1111/bcpt.70004.
- KANOSKI, S. E.; HAYES, M. R.; SKIBICKA, K. P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 310, n. 10, R885–R895, 2016. DOI: 10.1152/ajpregu.00520.2015.
- LIRA, M. C.; BARRETT, E.; COFFEE, M. J. Agonistas do Receptor GLP-1: Sinais Incentivadores para o Tratamento do Transtorno por Uso de Alcool. *Journal of General Internal Medicine*, v. 40, n. 12, p. 2997–2999, 2025. DOI: 10.1007/s11606-025-09498-3.
- MARQUEZ-MENESES, J. D. *et al.* GLP-1 Analogues in the Neurobiology of Addiction: Translational Insights and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 11, 5338, 2025. DOI: 10.3390/ijms26115338.
- NETSYK, O. *et al.* GLP-1 selectively enhances tonic GABAA receptor-mediated currents in mouse dentate gyrus granule cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 19, p. 1638550, 2025. DOI: 10.3389/fncel.2025.1638550.
- PETRIE, G. N.; MAYO, L. M. Agonistas do receptor GLP-1 para o tratamento do transtorno por uso de álcool. *Journal of Clinical Investigation*, v. 135, n. 9, p. e192414, 2025. DOI: 10.1172/JCI192414.
- QUDDOS, F. *et al.* Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 20998, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-48267-2.
- VAN ZESSEN, R.; JERLHAG, E. Brain mechanisms underlying GLP-1 receptor agonist effects on reward and addiction: insights from neuroimaging studies. *Neuropsychopharmacology*, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2022.819470.
- WITZEL, K. *et al.* Association of GLP-1 Receptor Agonists with Risk of Alcohol Use Disorder and Related Events. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, 4300, 2023. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003585.
- ZHANG, Y. *et al.* Tirzepatide reduces alcohol and food reward behaviors in rodents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024. DOI: 10.1111/dom.16453.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 7

DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA METABÓLICA: IMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS, METABÓLICAS E ESTÉTICAS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
RENATO BRUNO JOTA DE ALCÂNTARA²
GABRIELLE DOS SANTOS BARBOSA¹
JÉSSICA DA SILVA ROCHA¹
ADRIANE DANTAS DA NÓBREGA¹
LARISSA DOS SANTOS SAMPAIO¹
ANDERSON CRISTOPHER MEDEIROS FANTI¹

MARCELLY CRISTINA ALVES FANTI¹
CAUANY OLIVEIRA FERREIRA¹
MARINA ROSSI CARRARO³
JOÃO PEDRO KURTZ GRITTI³
MURIEL MAYER OLIVEIRA²
JADEANY SABRINE BERTOUDO MACHADO
VALENÇA⁴
JÚLIA SANTOS LIMA⁵

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade Sul de Santa Catarina.

³Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

⁴Discente – Medicina na Universidade de Pernambuco.

⁵Discente – Medicina no Centro Universitário IMEPAC.

Palavras-chave: Doença Hepática; Implicações Endócrinas. Hepatologia

DOI

10.59290/2990005297

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), atualmente reconhecida como *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), é hoje uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo, atingindo uma parcela expressiva da população. Essa condição é caracterizada pelo acúmulo de gordura, principalmente triglicerídeos, dentro dos hepatócitos, em pessoas sem consumo relevante de álcool. Na prática, representa a manifestação hepática da síndrome metabólica, refletindo alterações sistêmicas que envolvem resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes tipo 2.

A mudança na nomenclatura da doença reflete uma nova compreensão sobre sua origem: o principal fator associado ao seu desenvolvimento não é a ausência de álcool, mas sim a presença de disfunção metabólica. Assim, o termo MASLD busca englobar os mecanismos celulares, hormonais e inflamatórios envolvidos em sua fisiopatologia. Entre eles, a resistência à insulina ocupa papel central, pois favorece a quebra excessiva de gorduras, o aumento de ácidos graxos livres na circulação e a produção exacerbada de lipídios no fígado, o que leva à inflamação e, em estágios mais avançados, à fibrose.

Além dos efeitos metabólicos e hepáticos, a DHGM também está associada a repercussões endócrinas e manifestações estéticas que muitas vezes passam despercebidas no atendimento clínico. Alterações cutâneas, como *acanthosis nigricans*, xantelasma, eritema palmar e *skin tags*, podem refletir diretamente a resistência insulínica e o estado inflamatório crônico. Esses sinais, além de indicarem desequilíbrio metabólico, impactam a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes, mostrando que a doença ultrapassa o aspecto fisiológico e alcança também o campo estético.

Considerando sua elevada prevalência e o amplo espectro de manifestações clínicas, compreender a DHGM em suas múltiplas dimensões é essencial para o diagnóstico precoce e para uma abordagem terapêutica eficaz. Diante disso, o presente capítulo tem como objetivo discutir as implicações endócrinas, metabólicas e estéticas da Doença Hepática Gordurosa Metabólica, explorando sua definição, mecanismos fisiopatológicos, formas de apresentação e possibilidades de tratamento.

METODO

A presente revisão científica foi conduzida por meio de uma busca sistematizada em bases de dados reconhecidas pela relevância acadêmica, incluindo: PubMed, Scopus, *Web of Science*, Elsevier, *Science Direct*, SciELO, *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores combinados com operadores booleanos, tais como: (“*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*” OR “*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*” OR “*MASLD*” OR “*MAFLD*”) AND (“*Metabolic Syndrome*” OR “*Insulin Resistance*” OR “*Obesity*” OR “*Endocrine Manifestations*” OR “*Cutaneous Manifestations*” OR “*Diagnosis*” OR “*Treatment*”), a fim de identificar estudos pertinentes publicados nos últimos cinco anos (2020–2025).

Foram adotados critérios de elegibilidade rigorosos para a seleção dos artigos, com análise sequencial dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Essa triagem inicial resultou em um total de 10.403 estudos, dos quais 18 foram incluídos na revisão por abordarem de forma direta os aspectos clínicos, fisiopatológicos, endócrinos e estéticos da Doença Hepática Gordurosa Metabólica, bem como os avanços recentes em seu diagnóstico e manejo. Os artigos excluídos não atenderam aos critérios de relevância, apresentaram acesso restrito

ou não contemplaram desfechos significativos relacionados à temática.

Os estudos selecionados contemplaram publicações em português e inglês e foram avaliados quanto à metodologia, resultados, discussão e conclusões apresentadas. A síntese das evidências permitiu identificar os principais mecanismos fisiopatológicos associados à resistência insulínica, as correlações metabólicas e hormonais envolvidas na progressão da doença, bem como suas manifestações dermatológicas e implicações sistêmicas. A análise crítica possibilitou reconhecer lacunas na literatura atual e contribuir para a discussão de estratégias clínicas e preventivas que possam aprimorar o diagnóstico precoce, o acompanhamento multidisciplinar e o manejo da DHGM/MASLD.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença hepática gordurosa metabólica é a doença mais comum do fígado, estando associada a diversos distúrbios metabólicos e cardiovasculares, tais como obesidade, sobre peso, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2 (DM2) (JUNIOR *et al.*, 2024). Esta patologia de etiopatogenia heterogênea e multifatorial é uma manifestação hepática que contribui para a progressão de uma variedade de distúrbios metabólicos e que tem estreita ligação, por vezes de forma precoce, com outras comorbidades. Especialmente em casos mais graves, a DHGM pode, inclusive, acarretar repercussões dermatológicas e estéticas, traduzidas em alterações cutâneas que podem prejudicar a autopercepção e a satisfação com a aparência física dos pacientes (KIM *et al.*, 2021).

Sendo assim, a partir da avaliação crítica de evidências clínicas e de estudos publicados, nesse capítulo serão abordados os resultados referentes à: definição da DHGM - desde esteato-hepatite até a consolidação do conceito de

MASLD/MAFLD -, sua fisiopatologia - com ênfase nos mecanismos celulares e metabólicos que levam ao acúmulo de gordura hepática e à inflamação crônica - implicações endócrinas, metabólicas e consequências estéticas e dermatológicas secundárias à doença, os métodos diagnósticos e biomarcadores utilizados atualmente, as estratégias para prevenção e manejo clínico, e finalmente, serão discutidas novas abordagens e perspectivas futuras na pesquisa e tratamento da doença hepática gordurosa metabólica

Definição e Terminologia: da Esteato-Hepatite ao Conceito de MASLD/MAFLD

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) foi definida em 2023 pela presença de esteatose hepática associada à disfunção metabólica. Ela está presente em mais de 38% da população adulta e aproximadamente 7–14% de crianças e adolescentes. Essas taxas são muito maiores em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com uma prevalência estimada de 70% para MASLD, com aproximadamente metade apresentando a forma mais progressiva com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) e cerca de um em cada cinco apresentando fibrose hepática avançada.

A forma mais progressiva de esteato-hepatite associada à disfunção metabólica foi determinada como MASH, determinada por inflamação lobular, balonização dos hepatócitos e diferentes graus de fibrose, que podem evoluir para esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Em 2020, a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) incluiu fatores de riscos metabólicos em pacientes com condições hepáticas coexistentes, substituindo o termo doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), considerado um distúrbio fortemente relacionado à disfunção metabólica

em vez de estabelecido pela ausência do consumo de álcool. Assim, o termo MASLD foca em perfis metabólicos e pode apoiar uma abordagem mais integrada, melhorando o gerenciamento e os resultados para pacientes com comorbidades metabólicas hepáticas.

Os critérios diagnósticos para MASLD exigem evidências de esteatose hepática em conjunto com pelo menos um fator de risco cardiometabólico, incluindo sobrepeso/obesidade, DM2, resistência à insulina, dislipidemia ou hipertensão.

Fisiopatologia da Doença Hepática Gordurosa Metabólica

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), anteriormente denominada Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), é atualmente reconhecida como a principal causa de doença hepática crônica no mundo, afetando aproximadamente 25% da população global (FERNANDES *et al.*, 2024). Trata-se de uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios, especialmente triglicerídeos, no interior dos hepatócitos, em indivíduos sem consumo significativo de álcool. Segundo Godoy-Matos *et al.* (2022), a DHGM “compreende um espectro de manifestações hepáticas associadas a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2”, sendo considerada a expressão hepática da síndrome metabólica.

O conceito de DHGM surge da necessidade de enfatizar o papel central da disfunção metabólica em sua fisiopatologia. Fernandes *et al.* (2024) descrevem que a gênese da doença “reside na insulinoresistência e na acumulação de gordura no interior dos hepatócitos”, mecanismo que desencadeia uma série de alterações celulares e inflamatórias que progridem da esteatose simples até a esteato-hepatite e, eventualmente, à fibrose e cirrose hepática.

O fígado é um órgão fundamental no metabolismo lipídico e glicídico. Em condições fisiológicas, a insulina exerce papel inibitório sobre a lipólise no tecido adiposo. Entretanto, na resistência insulínica situação típica da síndrome metabólica há falha nessa inibição, o que resulta em liberação excessiva de ácidos graxos livres (AGL) para a circulação (FERNANDES *et al.*, 2024). Esses AGL são captados pelo fígado, promovendo acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Além disso, mesmo na presença de resistência à insulina sistêmica, a lipogênese hepática se mantém sensível ao hormônio, perpetuando a síntese de novos lipídios intra-hepáticos (FERNANDES *et al.*, 2024).

Godoy-Matos *et al.* (2022) reforçam que a DHGM é caracterizada “pelo aumento do conteúdo hepático de gordura (quando ultrapassa 5% do parênquima)”, e pode ser classificada em esteatose simples, quando há apenas excesso de gordura, ou esteato-hepatite, quando há inflamação e balonização dos hepatócitos, com ou sem fibrose. Essa progressão está intimamente relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) decorrentes do estresse oxidativo, que ativam vias inflamatórias mediadas pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (FERNANDES *et al.*, 2024). Essas moléculas pró-inflamatórias induzem apoptose e recrutamento de células de Kupffer e estrelas hepáticas, culminando em fibrose.

De acordo com Cerqueira e Menezes (2019), “a DHGNA apresenta alterações na função e nas enzimas hepáticas ocasionadas pelo acúmulo de gordura no fígado, podendo resultar em diferentes estágios da esteato-hepatite, evoluir para cirrose hepática ou até mesmo para carcinoma hepatocelular”. Assim, a progressão da doença está relacionada a um ciclo vicioso de inflamação, necrose e regeneração hepatocitária desorganizada.

A estreita relação entre DHGM e síndrome metabólica é amplamente documentada. Godoy-Matos *et al.* (2022) definem a doença como “a expressão hepática da síndrome metabólica”, já que compartilham fatores de risco como obesidade visceral, dislipidemia aterogênica, hipertensão e hiperglicemia. Fernandes *et al.* (2024) observam que cerca de 70% dos indivíduos diabéticos tipo 2 apresentam algum grau de DHGM, e que o diagnóstico dessa condição “duplica a mortalidade por todas as causas e a relacionada à doença hepática”.

Cerqueira e Menezes (2019) também encontraram alta correlação entre as duas patologias, destacando que “49% dos indivíduos com síndrome metabólica apresentaram DHGNA”, reforçando a importância do manejo conjunto dessas condições. A resistência insulínica, presente em ambos os quadros, é o elo fisiopatológico comum: promove aumento do influxo de AGL para o fígado, estímulo à lipogênese de novo e redução na exportação de lipídios na forma de VLDL (FERNANDES *et al.*, 2024).

O acúmulo de gordura no fígado não é, por si só, suficiente para causar inflamação ou fibrose. A progressão da doença requer a presença de um “segundo golpe” fisiopatológico, conceito clássico descrito por Day e James (1998) e ainda vigente, embora atualmente expandido para um modelo de “múltiplos golpes”. Nesse contexto, os fatores como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, endotoxemia intestinal e ativação imunológica são determinantes na transição de esteatose simples para esteato-hepatite (FERNANDES *et al.*, 2024).

As EROs produzidas durante a oxidação de ácidos graxos promovem peroxidação lipídica e dano às organelas celulares. O resultado é a liberação de citocinas inflamatórias, que amplificam o recrutamento de células imunes e ativam as células estreladas hepáticas — principais res-

ponsáveis pela deposição de colágeno e desenvolvimento de fibrose. Segundo Godoy-Matos *et al.* (2022), “pessoas com esteato-hepatite (ESH) podem evoluir com diferentes graus de fibrose, podendo chegar à cirrose (5%) e apresentar complicações como hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular”.

Além dos fatores metabólicos clássicos, estudos recentes apontam a microbiota intestinal e a predisposição genética como moduladores importantes da fisiopatologia. A disbiose intestinal pode aumentar a permeabilidade da mucosa, permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação, o que ativa receptores de Toll-like no fígado e amplifica a inflamação hepática (FERNANDES *et al.*, 2024). Certos polimorfismos genéticos, como nos genes PNPLA3 e TM6SF2, também estão associados a maior risco de acúmulo lipídico e progressão para fibrose, independentemente da obesidade.

A evolução natural da DHGM varia de acordo com fatores individuais, como peso corporal, controle glicêmico e presença de inflamação hepática. Em indivíduos com esteato-hepatite, cerca de 20% a 30% podem progredir para fibrose avançada e 5% para cirrose (GODOY-MATOS *et al.*, 2022). Essa última condição representa um estágio irreversível, caracterizado por desorganização da arquitetura hepática, hipertensão portal e risco aumentado de carcinoma hepatocelular. Fernandes *et al.* (2024) destacam que “a presença de fibrose avançada é o maior preditor de mortalidade entre os pacientes com DHGM”.

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica constitui, portanto, uma condição multifatorial, resultante da interação entre resistência à insulina, fatores genéticos, disfunção mitocondrial e inflamação crônica de baixo grau. Seu entendimento fisiopatológico é essencial para o diag-

nóstico precoce e o tratamento eficaz, especialmente em populações com alta prevalência de obesidade e diabetes. Como afirmam Cerqueira e Menezes (2019), “o incentivo à melhoria do estilo de vida, com intenção de prevenção e controle dos fatores de risco, resulta em menor incidência e avanço no desenvolvimento dessas doenças”.

Implicações Endócrinas

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), anteriormente denominada doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), representa atualmente a principal causa de doença hepática crônica no mundo (YOUNOSSI *et al.*, 2023). Sua fisiopatologia está intimamente relacionada à resistência à insulina e à síndrome metabólica, configurando-se como a manifestação hepática dessas condições sistêmicas (EASL, 2024; CHALASANI *et al.*, 2023). O processo envolve aumento do fluxo de ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo para o fígado, redução da oxidação mitocondrial e intensificação da lipogênese de novo, resultando no acúmulo intra-hepático de triglicerídeos. Esse acúmulo desencadeia estresse oxidativo e inflamação, que, em casos mais avançados, podem evoluir para esteato-hepatite metabólica (MASH) (RINELLA *et al.*, 2023).

As implicações endócrinas associadas à DHGM são amplas e clinicamente relevantes. Entre as principais encontram-se obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e dislipidemia. Além dessas, destacam-se condições como síndrome dos ovários policísticos (SOP), hipotireoidismo subclínico, hipogonadismo, hipopituitarismo e apneia obstrutiva do sono (MANTOVANI *et al.*, 2022; SBEM, 2024). Essas doenças compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns baseados na resistência à insulina, na disfunção adipoci-

tária e em alterações no eixo fígado-tecido adiposo-pâncreas, o que reforça a natureza sistêmica da DHGM.

O diabetes mellitus tipo 2 apresenta uma relação bidirecional com a DHGM. O acúmulo ectópico de gordura hepática e a expansão do tecido adiposo promovem inflamação crônica de baixo grau mediada por macrófagos, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que interferem na sinalização da insulina (GOLDMAN & SCHAFER, 2020). Paralelamente, ocorre redução dos níveis de adiponectina, hormônio com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina. O aumento dos ácidos graxos livres circulantes prejudica a ação da insulina sobre o fígado e o músculo esquelético, intensificando a resistência insulínica sistêmica (MANTOVANI *et al.*, 2022). Dessa forma, tanto o DM2 quanto a DHGM agravam-se mutuamente, criando um ciclo metabólico deletério.

O hipotireoidismo subclínico também tem sido reconhecido como fator de risco independente para o desenvolvimento e a progressão da DHGM (MANTOVANI *et al.*, 2023). Essa condição, caracterizada por níveis elevados de TSH com concentrações normais de hormônios tireoidianos livres, prejudica o metabolismo lipídico e a sensibilidade à insulina. Estudos recentes evidenciam maior prevalência de DHGM em indivíduos com disfunção tireoidiana, especialmente mulheres e idosos (SBEM, 2024). Os mecanismos fisiopatológicos incluem redução da taxa metabólica basal, aumento da lipogênese hepática, diminuição da oxidação de ácidos graxos e acúmulo de triglicerídeos hepáticos. Além disso, a disfunção tireoidiana agrava o estresse oxidativo e a inflamação, favorecendo a progressão para esteato-hepatite e fibrose (MANTOVANI *et al.*, 2023).

Entre as doenças endócrinas femininas, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) apresenta forte associação com a DHGM. Trata-se de um distúrbio prevalente em mulheres em idade reprodutiva, frequentemente acompanhado de resistência à insulina, presente em cerca de 50% a 80% dos casos, e de síndrome metabólica (HARRISON, 2022). A prevalência de DHGM em mulheres com SOP varia entre 12% e 60%, dependendo do fenótipo clínico e metabólico (SBEM, 2024). O hiperandro-genismo e a resistência à insulina promovem acúmulo de gordura hepática, aumento do estresse oxidativo e inflamação, predispondo à esteato-hepatite e fibrose hepática (MANTOVANI *et al.*, 2022). Assim, a SOP é considerada uma condição de risco metabólico elevado para o desenvolvimento de DHGM, mesmo em mulheres não obesas.

O hipogonadismo, caracterizado pela deficiência na produção de hormônios sexuais (testosterona em homens e estrogênio em mulheres), também mantém relação bidirecional com a DHGM. Homens com baixos níveis de testosterona apresentam maior resistência à insulina, acúmulo de gordura visceral e alterações no metabolismo lipídico, fatores que favorecem o acúmulo hepático de gordura. Em contrapartida, a inflamação crônica e a resistência à insulina associadas à DHGM reduzem a produção hepática de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), diminuindo a testosterona bi-disponível e agravando o quadro de hipogonadismo (GODAR *et al.*, 2023). Essa interação reforça a necessidade de avaliação hormonal em pacientes do sexo masculino com DHGM, uma vez que a correção do hipogonadismo pode impactar positivamente o metabolismo hepático.

Por fim, o hipopituitarismo, especialmente quando há deficiência de hormônio do crescimento (GH) e/ou de hormônios gonadais, está

associado a distúrbios metabólicos que contribuem para o acúmulo de gordura hepática. A deficiência de GH reduz a lipólise e aumenta a resistência à insulina, promovendo disfunções metabólicas semelhantes às observadas na DHGM (MANTOVANI *et al.*, 2023). Assim, o hipopituitarismo é reconhecido como um fator de risco endócrino relevante para a DHGM, sendo fundamental o rastreamento e o manejo precoce dessas alterações hormonais em pacientes com disfunção hipofisária.

Diante disso, a DHGM deve ser compreendida como uma condição multifatorial e sistêmica, na qual distúrbios endócrinos desempenham papel central tanto na sua gênese quanto na sua progressão. O entendimento das interações entre o metabolismo hepático e o sistema endócrino é essencial para o manejo integrado do paciente, permitindo estratégias terapêuticas mais eficazes e voltadas à prevenção das complicações metabólicas e hepáticas (EASL, 2024; MANTOVANI *et al.*, 2022; SBEM, 2024).

Alterações Metabólicas Associadas

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), ou MASLD, transcende sua definição como uma simples esteatose, posicionando-se como o epicentro de uma profunda desregulação metabólica sistêmica. A recente transição taxonômica, endossada por consensos globais, abandona o termo "não alcoólica" para sublinhar que a disfunção metabólica é o critério diagnóstico central (EASL *et al.*, 2024). Longe de ser uma condição hepática isolada, a DHGM é, em essência, a expressão hepática da síndrome metabólica, mantendo uma relação bidirecional e sinérgica com suas comorbidades (LEE *et al.*, 2024).

O mecanismo fulcral que unifica a DHGM às suas complicações sistêmicas é a Resistência à Insulina (RI). Nos tecidos periféricos, como o

adiposo e o muscular, a RI resulta em lipólise descontrolada e captação inadequada de glicose. Isso promove um influxo aumentado de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado e exacerba a hiperglicemia (LEE *et al.*, 2024). Paradoxalmente, no hepatócito, a RI falha em suprimir a gliconeogênese, mas preserva o estímulo à lipogênese de novo (DNL), criando um ciclo vicioso onde a hiperglicemia e a hiperinsulinemia compensatória alimentam diretamente a produção de gordura hepática (ADA, 2025).

Como consequência direta dessa desregulação hepática, emerge a dislipidemia aterogênica, um perfil lipídico de alto risco cardiovascular. A sobrecarga de substratos (AGL e glicose) e a DNL exacerbada levam a uma superprodução e secreção de partículas de VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade) grandes e enriquecidas em triglicerídeos (VARGHESE *et al.*, 2025). Este processo não só causa a hipertrigliceridemia, mas, através de trocas lipídicas plasmáticas, gera o fenótipo completo da "tríade lipídica": níveis reduzidos de HDL-colesterol e a predominância de partículas de LDL pequenas e densas (sdLDL), que são altamente aterogênicas (MISU *et al.*, 2023).

Para além dos lipídios e da glicose, o dano tecidual é impulsionado pela glicotoxicidade e lipotoxicidade. A hiperglicemia crônica (glicotoxicidade) fornece substrato para a DNL e gera espécies reativas de oxigênio (EROs) (LEE *et al.*, 2024). Paralelamente, quando a capacidade do hepatócito de esterificar AGL em triglicerídeos (uma forma de armazenamento relativamente inerte) é superada, acumulam-se intermediários lipídicos tóxicos como ceramidas e diacilgliceróis. Esta lipotoxicidade induz estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e ativação de vias inflamatórias. A análise metabolômica, inclusive, já identifica alterações em vias de aminoácidos em fases iniciais da doença (WANG *et al.*, 2022).

Portanto, a DHGM atua como um "órgão endócrino" desregulado, perpetuando um ciclo de RI, dislipidemia e inflamação sistêmica de baixo grau. Este ambiente metabólico hostil é o principal responsável pela aceleração da fibrose hepática em direção à MASH (esteato-hepatite) e, crucialmente, pelo risco cardiovascular elevado que define a mortalidade primária nesses pacientes (MISU *et al.*, 2023). A abordagem terapêutica, por conseguinte, deve visar a correção metabólica sistêmica, e não apenas a redução da esteatose hepática (EASL *et al.*, 2024).

Impactos Estéticos e Dermatológicos

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM), também chamada de *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD), vai além do fígado ela pode se manifestar visivelmente na pele, nos cabelos e na aparência geral. Essas transformações estético-dermatológicas, muitas vezes negligenciadas, oferecem pistas valiosas sobre a saúde metabólica do indivíduo (LEE & PARK, 2024).

Entre as alterações mais comuns observadas estão: *acanthosis nigricans* (escurecimento das pregas da pele, como no pescoço e axilas), xantasma periocular (placas amareladas ao redor dos olhos), eritema palmar (vermelhidão nas palmas das mãos), pólipos cutâneos (*skin tags*) e rosácea ou prurido persistente (KIM; LEE, 2023). Essas mudanças não são apenas questões de estética elas refletem o que está acontecendo internamente, especialmente em relação ao metabolismo e à função hepática.

Os mecanismos que ligam a DHGM às manifestações cutâneas são múltiplos, mas já bem compreendidos. A resistência à insulina, núcleo fisiopatológico da MASLD, estimula a proliferação de queratinócitos e melanócitos, levando ao escurecimento e espessamento da pele na *acanthosis nigricans* (CHUNG *et al.*, 2022). Já

a dislipidemia, caracterizada por níveis elevados de LDL e triglicerídeos, relaciona-se fortemente ao surgimento de xantelasmas. Além disso, o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau provocam alterações na estrutura dérmica e nos vasos sanguíneos, explicando o eritema palmar e os angiomas em “aranha” típicos de disfunção hepática (COTRIM *et al.*, 2021).

Do ponto de vista estético, essas manifestações podem afetar significativamente a autoestima e a percepção corporal dos pacientes. No entanto, sob o olhar clínico, elas são importantes marcadores de alerta precoce para distúrbios metabólicos silenciosos. A observação atenta de sinais como *acanthosis nigricans*, xantelasma ou prurido pode direcionar a investigação de DHGM e suas comorbidades associadas (WONG *et al.*, 2023).

Assim, uma abordagem integrada entre dermatologia, endocrinologia e hepatologia é fundamental não apenas para tratar o fígado, mas para cuidar do indivíduo de forma global, reconhecendo que saúde metabólica e aparência estética caminham lado a lado (LEE & PARK, 2024).

Métodos Diagnósticos e Biomarcadores

Normalmente, a doença hepática gordurosa metabólica é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos como cansaço, indisposição e, eventualmente, leve dor ou incômodo na região do hipocôndrio direito. Isso dificulta a sua investigação na porta de entrada dos serviços de saúde. Dessa forma, para detecção da presença de DHGM é utilizado exames de imagem ou biópsia, além de no mínimo 1 de 3 condições cardiometabólicas: IMC ≥ 25 kg/m², conviver com diabetes mellitus tipo 2 ou desregulação metabólica (RINELLA *et al.*, 2023).

Os parâmetros para afirmar a existência de desregulação metabólica na DHGM é possuir

um dentre esses critérios: circunferência abdominal (CA) >94 cm para homens e >80 cm mulheres, HDL <40 mg/dl para o sexo masculino e <50 mg/dl para o sexo feminino, triglicérides >150 mg/dl, pressão arterial maior que 130/85 mmHg, estado de pré-diabetes ou diabetes (GODOY-MATOS *et al.*, 2023).

O exame de imagem mais usado para o diagnóstico de doença hepática gordurosa metabólica é a ultrassonografia (USG), considerada um estudo de imagem de primeira linha. Na imagem ultrassonográfica, a alteração esteatótica do fígado pode ser visualizada como hiperecogenicidade do órgão devido a vacúolos de lipídios, obscurecimento das margens vasculares e heterogeneidade do parênquima (SWEET *et al.*, 2017). A biópsia, mesmo que seja padrão ouro para diagnóstico, não é a mais utilizada por ser invasiva.

Após o diagnóstico, o paciente deve ser monitorado, para ver a função hepática e possíveis lesões hepatocelulares. Portanto, pode ser utilizados como análise laboratorial, TGO, TGP e gama-GT, para ver lesão hepatorenal, além de albumina, tempo de protrombina e teste de coagulação para ver função hepática.

Estratégias de Prevenção e Manejo Clínico

A abordagem da Doença Hepática Gordurosa Metabólica (DHGM) envolve estratégias multifatoriais que incluem modificações no estilo de vida, intervenções farmacológicas, acompanhamento clínico regular e, em casos selecionados, tratamento cirúrgico. A base do manejo reside na promoção de hábitos saudáveis, visando principalmente a perda e manutenção do peso corporal.

As intervenções no estilo de vida são consideradas a pedra angular do tratamento da DHGM, sendo recomendadas para todos os pacientes (MOREIRA *et al.*, 2023). A perda de peso está diretamente relacionada à melhora da este-

atose hepática, com uma relação dose-resposta entre a magnitude da perda ponderal e a melhora histológica (MOREIRA *et al.*, 2023). Especificamente, uma redução de mais de 7% no peso corporal é recomendada para melhorar a esteatohepatite sem piora da fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023).

A adoção de dieta balanceada e prática regular de exercícios físicos tem eficácia comprovada na reversão da condição hepática e na redução do risco cardiovascular (GODOY-MATOS *et al.*, 2025). A dieta mediterrânea é particularmente recomendada para melhora da esteatose hepática, independentemente da perda de peso (MOREIRA *et al.*, 2023). Além disso, deve-se evitar o consumo excessivo de frutose, especialmente na forma de bebidas açucaradas, e de alimentos ultraprocessados (MOREIRA *et al.*, 2023). A prática de atividade física aeróbica e de resistência, com intensidade moderada a alta, pelo menos três vezes por semana, é igualmente recomendada (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos mostram que o aumento da atividade física reduz os triglicerídeos intra-hepáticos e os marcadores de lesão hepatocelular, independentemente da perda de peso, embora os benefícios sejam potencializados quando há redução ponderal (CARDOZO *et al.*, 2021).

Outros hábitos, como garantir sono noturno adequado e reduzir o sono diurno, também foram apontados como fatores preventivos para pessoas suscetíveis à DHGNA (YUE & YIN, 2021). A inclusão de abordagens comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental, pode auxiliar na manutenção de hábitos saudáveis a longo prazo (DUARTE NETO *et al.*, 2025).

O rastreamento da DHGM deve ser considerado em adultos com sobrepeso ou obesidade, mesmo na ausência de diabetes mellitus tipo 2 ou outros componentes da síndrome metabólica (MOREIRA *et al.*, 2023). Em pacientes

com sobrepeso/obesidade e DHGM, recomenda-se o rastreamento de fibrose hepática utilizando o Índice de Fibrose-4 (FIB-4) ou a Elastografia Transitória (VCTE/FibroScan®) para afastar fibrose avançada (MOREIRA *et al.*, 2023).

O acompanhamento deve ser individualizado de acordo com o estágio da doença. Pacientes com esteatose sem fibrose avançada: reavaliação a cada 2-3 anos com escores clínicos e laboratoriais (MOREIRA *et al.*, 2023). Pacientes com fibrose estágios F2-F3: reavaliação a cada 12 meses (MOREIRA *et al.*, 2023). Pacientes com cirrose: reavaliação a cada 6 meses, incluindo rastreamento para carcinoma hepatocelular com ultrassonografia (MOREIRA *et al.*, 2023). A estratificação precisa do risco, considerando o estágio de fibrose, presença de diabetes e risco cardiovascular, é fundamental para a decisão terapêutica (DAVI *et al.*, 2025).

Embora ainda não haja medicamentos aprovados especificamente para a DHGM pela *Food and Drug Administration* (FDA) (ROCHA *et al.*, 2023), várias classes de fármacos têm demonstrado benefícios.

- Análogos do GLP-1 (ex.: liraglutida, semaglutida, dulaglutida): Recomendados para redução da esteatose e melhora da esteatohepatite sem piora da fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023). A semaglutida mostrou resolução de NASH sem agravamento da fibrose em percentuais significativos de pacientes (ROCHA *et al.*, 2023).

- Inibidores de SGLT2 (ex.: empagliflozina, dapagliflozina): Devem ser considerados em pacientes com DHGM e DM2 para redução da esteatose (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos demonstram redução de enzimas hepáticas e do conteúdo de gordura hepática (ROCHA *et al.*, 2023).

- Pioglitazona: Recomendada para melhora da esteatose, esteatohepatite e fibrose (MOREIRA *et al.*, 2023). Apresenta melhora na inflamação

e alterações histopatológicas (ROCHA *et al.*, 2023).

- Vitamina E: Pode ser considerada para melhora da esteatohepatite sem piora da fibrose em pacientes não diabéticos (MOREIRA *et al.*, 2023). Sua dose usual é de 800 UI/dia (DAVI *et al.*, 2025).

Outras abordagens emergentes incluem a modulação da microbiota intestinal com probióticos e prebióticos, o uso de nutracêuticos (como curcumina e chá verde) e antioxidantes naturais (DUARTE NETO *et al.*, 2025).

A cirurgia bariátrica deve ser considerada para redução da esteatose, esteatohepatite e fibrose em indivíduos com obesidade classe 2 ou 3 (MOREIRA *et al.*, 2023). Ela demonstra eficácia na redução de desfechos hepáticos a longo prazo (MOREIRA *et al.*, 2023). É recomendado que todo candidato à cirurgia seja rastreado para DHGM, especialmente para cirrose e hipertensão portal, antes do procedimento (MOREIRA *et al.*, 2023). Estudos mostram resolução de NASH em 85% dos casos e melhora da fibrose em 34% dos pacientes após cirurgia bariátrica (ROCHA *et al.*, 2023).

O manejo ideal da DHGM requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, com ênfase na modificação do estilo de vida como intervenção fundamental. O tratamento farmacológico e cirúrgico deve ser individualizado, baseado no estágio da doença, presença de comorbidades e resposta terapêutica. O acompanhamento contínuo e a educação do paciente são essenciais para garantir adesão e resultados sustentáveis a longo prazo (DUARTE NETO *et al.*, 2025; DAVI *et al.*, 2025).

Perspectivas Futuras em Pesquisa e Tratamento

A abordagem da MASLD tem evoluído muito nos últimos anos de forma multidisciplinar: avanços farmacológicos, biomarcadores

para estratificação de risco e até mesmo análise histológica por inteligência artificial (IA).

O tratamento de primeira linha permanece a modificação do estilo de vida, com perda de peso sustentada ($\geq 5-10\%$) comprovadamente eficaz na redução da esteatose, inflamação e até regressão da fibrose (SHEIKH *et al.*, 2025; TARGHERS *et al.*, 2025). Estratégias dietéticas como padrão mediterrâneo, alta proteína e jejum intermitente, além de exercícios aeróbicos e resistidos, são recomendadas para melhorar sensibilidade à insulina e reduzir triglicerídeos hepáticos (SHEIKH *et al.*, 2025).

No campo farmacológico, há destaque para agentes em desenvolvimento e recém-aprovados. O resmetirom, agonista do receptor de hormônio tireoidiano, é o primeiro medicamento aprovado pela FDA nos EUA para adultos com MASH não cirrótico e fibrose moderada a avançada (F2–F3), em associação à dieta e exercício (TARGHERS *et al.*, 2025; FDA & ORANGE BOOK, [s.d.]). Drogas como agonistas de GLP-1 (ex: semaglutida), agonistas de PPAR, agonistas de FXR, e inibidores de ACC/DGAT mostram resultados promissores em ensaios clínicos, com impacto positivo na esteatose hepática, enzimas hepáticas e marcadores metabólicos (TARGHERS *et al.*, 2025; DRY-GALSKI, 2025; GRABHERR & TILG, 2023; VITULO *et al.*, 2023).

A pesquisa futura foca em biomarcadores não invasivos para estratificação de risco e monitoramento de resposta terapêutica, incluindo elastografia e inteligência artificial para quantificação de fibrose (RINELLA *et al.*, 2023). A *American Association for the Study of Liver Diseases* destaca o papel emergente de biomarcadores e IA para acelerar o desenvolvimento de terapias e individualizar o manejo (RINELLA *et al.*, 2023).

Por fim, há grande interesse em terapias combinadas, modulação do microbioma intestinal e caracterização de fenótipos individuais para medicina de precisão (RINELLA *et al.*, 2023; PORTINCASA *et al.*, 2024). O tratamento da cirrose relacionada à MASLD ainda é um desafio sem opções farmacológicas específicas (TARGHERS *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A Doença Hepática Gordurosa Metabólica (MASLD) representa uma das manifestações mais complexas da disfunção metabólica, indo muito além de uma simples alteração hepática. Ao longo deste capítulo, evidenciou-se que a doença é resultado da interação entre fatores genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais, tendo a resistência à insulina como elemento central de sua fisiopatologia.

Compreender a MASLD sob uma perspectiva sistêmica é essencial, uma vez que suas repercussões ultrapassam o fígado e envolvem múltiplos eixos metabólicos e endócrinos. As

manifestações cutâneas e estéticas, frequentemente negligenciadas, podem ser marcadores precoces de desequilíbrio metabólico e servem como sinais de alerta importantes para o diagnóstico clínico. Por isso, o manejo ideal exige integração entre especialidades, endocrinologia, hepatologia, dermatologia e nutrição, com foco no cuidado global do paciente.

Apesar dos avanços recentes, como a incorporação de biomarcadores não invasivos e o desenvolvimento de terapias farmacológicas específicas, a base do tratamento ainda é a mudança no estilo de vida. A adoção de hábitos saudáveis, com alimentação equilibrada e prática regular de atividade física, continua sendo a intervenção mais eficaz para reduzir a esteatose, a inflamação e o risco cardiovascular.

Assim, a MASLD deve ser entendida não apenas como uma doença do fígado, mas como um reflexo das condições metabólicas e comportamentais da vida moderna. O desafio atual é transformar o conhecimento científico em estratégias práticas de prevenção e tratamento que promovam não só a saúde hepática, mas o bem-estar integral do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDOZO, A.C.; FIGUEIREDO-MENDES, C.; VILLELA-NOGUEIRA, C.A. Current management of NAFLD/NASH. *Liver International*, v. 41, p. 89–94, 2021. DOI: 10.1111/liv.14869

CERQUEIRA, B.S.; MENEZES, G.L. Doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: revisão sistemática. In: SEMANA DE MOBILIZAÇÃO CIENTÍFICA – SEMOC, 22. 2019, Salvador. Anais Salvador: Universidade Católica do Salvador, 2019.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E. *et al.* The diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): practice guidance from the AASLD. *Hepatology*, v. 78, n. 4, p. 1152–1167, 2023. DOI: 10.1002/hep.32855.

DAVI, A. O.P.; ALMEIDA, F.; TAVARES, L. *et al.* Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Adultos: Características Clínicas e Estratégias Terapêuticas Inovadoras. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 9, p. 841–860, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n9p841-860

DRYGALSKI, K. Pharmacological treatment of MASLD: Contemporary Treatment and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 13, p. 6518, 2025. DOI: 10.3390/ijms26136518.

DUARTE NETO, J.G.; SOUZA, R.M.; SILVA, C.M. *et al.* Novas perspectivas no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). *Lumen et Virtus*, v. 16, n. 46, p. 2393–2410, 2025. DOI: 10.56238/levv16n46-054

FERNANDES, L.N.; SANTOS, A.; COSTA, T. *et al.* Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica: Uma Atualização do Rastreamento e Opções Terapêuticas. *Revista Portuguesa de Medicina Interna*, v. 31, n. 3, p. 153–158, 2024. DOI: 10.24950/rspmi.2522.

GODAR, D.A.; GUPTA, N.; SINGHAL, G. *et al.* The bidirectional relationship between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and sex hormone alterations. *Hepatology Communications*, v. 7, n. 8, e01234, 2023. DOI: 10.1002/hep4.1234.

GODOY-MATOS, A.F.; SILVA JÚNIOR, W.S.; VALÉRIO, C.M. Doença Hepática Esteatótica Metabólica: Um Fator de Risco Emergente? *Revista da SOCESP*, v. 35, n. 1, p. 63–66, 2025.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (eds.). *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.

KIM, J.H.; LEE, M.H. Cutaneous manifestations associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: clinical correlations and pathophysiologic insights. *Dermatoendocrinology*, v. 15, n. 1, e2245809, 2023.

LEE, S.; PARK, H.J. Skin changes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism and dermatology. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 29, n. 2, p. 250–259, 2024.

MANTOVANI, A.; BYRNE, C.D.; BONORA, E. *Et al.* Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease: evidence from epidemiological studies. *Endocrine Reviews*, v. 43, n. 2, p. 273–302, 2022. DOI: 10.1210/endrev/bnab004.

MISU, H.; TAKAMURA, T.; TAKAYAMA, H. *et al.* Pathophysiological role of lipid-induced endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in metabolic liver disease. *Hepatology*, v. 78, n. 1, p. 112–124, 2023. DOI: 10.1002/hep.32850.

MOREIRA, R.O.; COTRIM, H.P.; GODOY-MATOS, A.F. *et al.* Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of MASLD in adult individuals with overweight or obesity: a joint position statement from SBEM, SBH and ABESO. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 67, n. 6, p. 1–23, 2023. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0123

PORTINCASA, P. *et al.* Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 11, p. 5640, 2024. DOI: 10.3390/ijms25115640.

RINELLA, M.E. *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 77, n. 5, p. 1797–1835, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.

ROCHA, K.V.; LIMA, M.; SILVA, A. *et al.* Atualização na Abordagem Terapêutica da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Uma Revisão De Literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 8, p. 164–180, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i8.10795

SHEIKH, M.Y. *et al.* Diet and Lifestyle Interventions in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 19, p. 9625, 2025. DOI: 10.3390/ijms26199625.

TARGHER, G.; VALENTI, L.; BYRNE, C.D. Metabolic Dysfunction–associated Steatotic Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 393, n. 7, p. 683–698, 2025. DOI: 10.1056/NEJMra2412865.

VARGHESE, M.; GRIFFIN, C.; SINGER, K. The role of adipose tissue and lipoproteins in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Metabolites*, v. 15, n. 3, p. 234, 2025. DOI: 10.3390/metabo15030234.

VITULO, M. *et al.* Current Therapeutical Approaches Targeting Lipid Metabolism in NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 16, p. 12748, 2023. DOI: 10.3390/ijms241612748.

WANG, X.; ZHANG, Y.; CHEN, Y. *et al.* Metabolomic insights into early-stage metabolic-associated fatty liver disease: amino acid pathway alterations. *Metabolomics*, v. 18, n. 9, p. 76–88, 2022.

WONG, R. J.; SINGH, S.; AHLUWALIA, V. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic manifestations. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 8, p. 531–548, 2023. doi:10.7570/jomes23052.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Global epidemiology and perspectives on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 20, n. 8, p. 521–530, 2023. DOI: 10.1038/s41575-023-00748-1.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 8

DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA: REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A CLÍNICA E O MANEJO

ARTHUR RODRIGUES VIEIRA RIOS¹
CLARA FRANÇA BARCELOS ARAÚJO BRAVIN¹
ESTHER ROCHA FERNANDES¹
GABRIELA ASSAD TRÉS HENRIQUES¹
JULIA ALMEIDA PARAÍSO¹

LEONARDO JOSÉ BARREIRA NIELSEN¹
LÍVIA GAGNO FRANCO GUIMARÃES BASTOS¹
MILENA PAGOTTO DALCIM¹
VALENTINE BRAGA ACÁCIO CAIRES¹
VICTOR LUIGGI DE SOUZA ROSA¹

¹Discente – Medicina na Faculdade Brasileira Multivix — Vitória (ES), Brasil.

Palavras-chave: Fibrose Cística; Diabetes Mellitus; Rastreamento

DOI

10.59290/1039161250

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), responsável pela regulação do transporte de íons cloreto e bicarbonato através das membranas epiteliais (MOHEET & MORAN, 2017). As mutações no CFTR resultam em secreções mucosas espessas e viscosas que comprometem múltiplos sistemas, especialmente o respiratório e o digestório, levando à obstrução ductal, inflamação crônica e fibrose tecidual (MORAN *et al.*, 2018).

Com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC, em decorrência dos avanços terapêuticos e do diagnóstico precoce, surgiram novas complicações metabólicas e endócrinas, entre as quais a diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) ocupa posição de destaque. Essa condição combina elementos fisiopatológicos da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), porém apresenta características próprias, relacionadas principalmente à destruição progressiva das células β pancreáticas e à resistência insulínica transitória (TERLIESNER *et al.*, 2017; HAMEED *et al.*, 2018).

A DRFC afeta cerca de 20% dos adolescentes e até 50% dos adultos com FC, representando a comorbidade mais comum nessa população (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2021). Além de aumentar o risco de infecções respiratórias e contribuir para o declínio da função pulmonar, a DRFC está associada à perda ponderal, desnutrição e elevação da mortalidade (O'SHEA *et al.*, 2021). O reconhecimento precoce e o manejo adequado são, portanto, fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

O rastreamento sistemático é indicado a partir dos dez anos de idade, utilizando o teste

oral de tolerância à glicose (TOTG), método considerado padrão-ouro para o diagnóstico (ISPAD, 2018). A hemoglobina glicada (HbA1c), embora amplamente utilizada em outras formas de diabetes, apresenta sensibilidade limitada na DRFC, devendo ser utilizada apenas como ferramenta complementar (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Diante da importância crescente da DRFC e de sua influência na morbimortalidade de pacientes com FC, torna-se imprescindível reunir e analisar as evidências científicas disponíveis. Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a diabetes relacionada à fibrose cística, descrevendo suas implicações clínicas, mecanismos fisiopatológicos e estratégias de manejo, além de discutir os desafios no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

METODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada na pergunta norteadora: “Quais os principais efeitos e os tratamentos da Diabetes relacionada à fibrose cística?”. Realizada no período de junho até novembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os termos de busca combinados com operadores booleanos: “*cystic fibrosis*”, “*diabetes mellitus*”, “*cystic fibrosis-related diabetes*”. Desta busca, foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos artigos originais, revisões e diretrizes clínicas publicados nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico, prevalência ou tratamento da DRFC. Excluíram-se estudos duplicados, resu-

mos de eventos científicos, relatos de caso isolados e publicações sem relação direta com o tema.

Após os critérios de seleção, com a triagem em três etapas: leitura dos títulos, dos resumos, foram selecionados estudos completos que atendiam aos critérios de inclusão e realizada a leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Assim, foram selecionados 9 estudos, que compuseram o corpus de análise da presente revisão.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em uma planilha contendo autor, ano, país, tipo de estudo, população, principais achados e conclusões. A síntese dos resultados foi realizada de forma descritiva e temática, agrupando os achados em categorias analíticas relacionadas à prevalência, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e implicações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevalência e Perfil Epidemiológico

A diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) é reconhecida como a complicação metabólica mais frequente em pacientes com fibrose cística (FC). De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF, 2021), sua prevalência aumenta com a idade, afetando aproximadamente 20% dos adolescentes, 40% dos adultos jovens e até 50% dos indivíduos acima de 30 anos. Essa elevação está diretamente associada à maior sobrevida desses pacientes, proporcionada pelos avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas (MOHEET & MORAN, 2017).

Estudos internacionais demonstram que a presença de DRFC está relacionada ao pior prognóstico clínico, traduzido por maior taxa de exacerbações respiratórias, declínio acelerado da função pulmonar e comprometimento nutricional significativo (TERLIESNER *et al.*,

2017; HAMEED *et al.*, 2018). Segundo O'Shea *et al.* (2021), indivíduos com DRFC apresentam redução média de 25% na função pulmonar (VEF1) e risco de mortalidade duas vezes maior quando comparados a pacientes com FC sem diabetes.

Além disso, a morbimortalidade por infecções respiratórias é mais elevada nesses pacientes devido à hiperglicemia crônica, que altera o microambiente brônquico e favorece o crescimento bacteriano (FROST *et al.*, 2023). Assim, a identificação e o manejo precoces da DRFC são essenciais para retardar a deterioração pulmonar e melhorar o prognóstico.

Fisiopatologia e Mecanismos de Disfunção Pancreática

A fisiopatologia da DRFC é multifatorial, combinando redução progressiva da secreção de insulina e resistência periférica à sua ação. A destruição das células β pancreáticas decorre da obstrução dos ductos exócrinos, com inflamação crônica, fibrose e substituição do tecido glandular por tecido adiposo (MOHEET & MORAN, 2017).

Moran *et al.* (2018) descrevem que, embora haja sobreposição com as formas clássicas de diabetes, a DRFC difere por apresentar um estado de deficiência insulínica parcial e variável, sem a autoimunidade típica da DM1 e sem o padrão de resistência insulínica sustentada da DM2. Em períodos de infecção respiratória ou tratamento com corticosteroides, ocorre resistência insulínica transitória, agravando o desequilíbrio glicêmico (HAMEED *et al.*, 2018).

Recentemente, estudos experimentais têm demonstrado que as mutações do gene CFTR afetam diretamente a secreção de insulina pelas células β , interferindo na exocitose de grânulos de insulina e no equilíbrio intracelular de íons cálcio (FROST *et al.*, 2023). Assim, a DRFC

deve ser compreendida como uma endocrinopatia própria da FC, e não apenas como uma comorbidade metabólica.

Diagnóstico e Rastreamento

O diagnóstico precoce da DRFC é fundamental para prevenir complicações pulmonares e nutricionais. As diretrizes da *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD, 2018) e da *American Diabetes Association* (ADA, 2023) recomendam a realização anual do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em todos os pacientes com FC a partir dos dez anos de idade.

O TOTG é considerado o padrão-ouro para diagnóstico, permitindo detectar fases intermediárias de intolerância à glicose antes do desenvolvimento de hiperglicemia persistente. Segundo Moran *et al.* (2018), a hemoglobina glicada (HbA1c) tem baixa sensibilidade na DRFC, pois os valores médios de glicose nem sempre refletem os picos hiperglicêmicos intermitentes.

Critérios diagnósticos comumente utilizados incluem glicemia ≥ 200 mg/dL em TOTG ou glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões, além de valores aleatórios ≥ 200 mg/dL associados a sintomas clássicos (ADA, 2023). A glicemia capilar contínua e sensores de monitorização vêm sendo estudados como ferramentas complementares promissoras para detecção precoce (CFF, 2021).

Manejo Clínico e Terapias Emergentes

O tratamento da DRFC baseia-se na insulino-terapia, considerada o padrão de ouro para controle metabólico (MORAN *et al.*, 2018). A utilização de insulina basal associada a bolus prandiais mostrou benefícios significativos sobre o ganho de peso, a manutenção da função pulmonar e a redução das exacerbações infecciosas (TERLIESNER *et al.*, 2017).

Segundo as diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF, 2021), o início da insulino-terapia deve ocorrer logo após o diagnóstico, mesmo em casos de intolerância à glicose, pois a correção da hiperglicemia melhora o anabolismo e reduz o catabolismo proteico. Em contraste, agentes orais como metformina e sulfonilureias não são recomendados, devido à eficácia limitada e ao risco potencial de efeitos adversos gastrointestinais (ISPAD, 2018).

Nos últimos anos, terapias baseadas em moduladores de CFTR — como elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor — transformaram o cenário clínico da FC, resultando em melhor função pulmonar e ganho ponderal (O'SHEA *et al.*, 2021). Entretanto, evidências recentes apontam que esses fármacos podem alterar o perfil glicêmico, possivelmente reduzindo a incidência de DRFC, mas exigem monitoramento rigoroso (FROST *et al.*, 2023).

No contexto brasileiro, o manejo da DRFC enfrenta desafios adicionais, como a disponibilidade limitada de moduladores CFTR e a ausência de protocolos nacionais padronizados. A implementação de equipes multiprofissionais, com endocrinologistas, pneumologistas, nutricionistas e fisioterapeutas, é essencial para o cuidado integral no Sistema Único de Saúde (SUS).

Implicações Clínicas e Desafios no Contexto do SUS

A integração do manejo da DRFC nas políticas públicas de saúde representa um desafio para o SUS, dada a complexidade da FC e a necessidade de acompanhamento multidisciplinar contínuo. O diagnóstico precoce e o controle glicêmico adequado estão diretamente associados à redução da mortalidade e à melhoria da qualidade de vida (MORAN *et al.*, 2018; CFF, 2021).

Programas de rastreamento sistemático, educação em saúde e capacitação profissional

podem otimizar o reconhecimento da DRFC na atenção secundária e terciária. Além disso, a incorporação progressiva dos moduladores CFTR ao SUS poderia modificar significativamente o curso clínico da doença no Brasil (O'SHEA *et al.*, 2021; FROST *et al.*, 2023).

Em síntese, o conjunto das evidências demonstra que a DRFC não deve ser considerada uma simples comorbidade, mas uma manifestação intrínseca da fibrose cística, com implicações diretas no prognóstico, no metabolismo energético e na sobrevida dos pacientes. O enfrentamento dessa condição requer políticas públicas eficazes, acesso a terapias avançadas e fortalecimento dos centros de referência em fibrose cística.

CONCLUSÃO

A diabetes relacionada à fibrose cística (DRFC) configura-se como uma das principais complicações da fibrose cística (FC), apresentando impacto direto sobre o estado nutricional, a função pulmonar e a sobrevida dos pacientes. Trata-se de uma condição distinta das formas clássicas de diabetes, caracterizada por defici-

ência parcial e progressiva de insulina e resistência insulínica variável, especialmente durante infecções e uso de corticosteroides.

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que o diagnóstico precoce e o início oportuno da insulinoterapia estão associados à melhora do estado metabólico e à redução da morbimortalidade. O rastreamento anual com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) permanece como a principal ferramenta diagnóstica, enquanto a hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser utilizada de forma complementar.

Nos últimos anos, a introdução dos moduladores de CFTR trouxe avanços promissores, com potencial para modificar a fisiopatologia da doença e reduzir a incidência da DRFC. Entretanto, o acesso limitado a essas terapias no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) ainda representa um desafio relevante.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de estratégias voltadas à capacitação profissional, à implementação de protocolos clínicos padronizados e ao acesso equitativo às terapias farmacológicas. A DRFC deve ser compreendida não apenas como uma comorbidade, mas como parte integrante do espectro clínico da fibrose cística, demandando abordagem multidisciplinar contínua.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, v. 46, s. 1, p. S19–S40, 2023. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (CFF). Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2021. Bethesda: CFF, 2021. Disponível em: <https://www.cff.org>. Acesso em 01/11/2025.

FROST, F. *et al.* The Effect of CFTR Modulators on Cystic Fibrosis–related Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 22, n. 1, p. 34–42, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.005>.

HAMEED, S. *et al.* New insights into cystic fibrosis–related diabetes in children. *Pediatric Pulmonology*, v. 53, n. 5, p. 541–548, 2018. <https://doi.org/10.1002/ppul.23965>.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES (ISPAD). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis–related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, v. 19, suppl. 27, p. 64–74, 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.

MOHEET, A.; MORAN, A. Diabetes related to cystic fibrosis: containing the metabolic factor of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, v. 52, s. 48, p. S37–S43, 2017. <https://doi.org/10.1002/ppul.23728>.

MORAN, A.; PILLAY, K.; BECKER, D. J. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis–related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, v. 19, s. 27, p. 64–74, 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12731>.

O'SHEA, D. *et al.* Cystic fibrosis–related diabetes and the impact of CFTR modulators: a multicenter study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 180, p. 109037, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109037>.

TERLIESNER, N. *et al.* Cystic fibrosis–related diabetes is preceded and associated with growth failure and deterioration of lung function. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 30, n. 8, p. 815–821, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0421>.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 9

MECANISMOS DE PROGRESSÃO DE SINTOMAS OCULARES NO DIABETES

ALINE LISBOA COUTES¹
GUILHERME AUGUSTO ARENSO BARBOSA¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS²

¹Discente – Discentes de Medicina da Universidade Estadual de Maringá - UEM.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica – UEM.

Palavras-chave: Diabetes, Glaucoma, Oftalmologia, Retinopatia

DOI

10.59290/5925142206

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada, de forma central, pela hiperglicemia persistente, decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. Classicamente, é classificada em diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, aos quais se somam formas específicas e o diabetes mellitus gestacional. Do ponto de vista epidemiológico, trata-se de uma condição altamente prevalente em escala global. Estimativas de 2021 indicam que cerca de 537 milhões de adultos vivem com diabetes, com predominância do tipo 2, e projeções sugerem um aumento aproximado de 46% desse número nas próximas décadas, reforçando a relevância clínica e em saúde pública da doença (HARREITER & RODEN, 2019).

Clinicamente, o DM pode se manifestar com poliúria, polidipsia, perda ponderal, fadiga, maior suscetibilidade a infecções e queixas visuais inespecíficas. A exposição prolongada à hiperglicemia leva à ativação de múltiplas vias metabólicas deletérias, resultando em complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença coronariana, cerebrovascular e arterial periférica). Tais complicações estão associadas a disfunções e lesões em diferentes tecidos e órgãos, com impacto direto no prognóstico, na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes (HARREITER & RODEN, 2019).

Entre as complicações microvasculares, a retinopatia diabética (RD) destaca-se como causa importante de deficiência visual e cegueira em adultos em idade produtiva. Essa condição é usualmente classificada em retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e retinopatia diabética proliferativa (RDP). A RDNP corresponde ao estágio inicial, caracterizado por aumento da permeabilidade dos vasos retinianos, microaneurismas e oclusão capilar, frequente-

mente de forma assintomática. A RDP representa um estágio mais avançado, em que a isquemia retiniana sustentada estimula a neovascularização em locais não habituais, favorecendo hemorragias vítreas, tração e descolamento de retina, com risco elevado de perda visual severa (WANG & LO, 2018).

Associado à RD, o edema macular diabético (EMD) constitui uma das principais causas de redução da acuidade visual em pacientes diabéticos. O EMD resulta, sobretudo, da quebra da barreira hematorretiniana e da permeabilidade capilar aumentada, com extravasamento de fluido e espessamento da mácula, frequentemente acompanhados de perfusão deficiente em decorrência da oclusão capilar (BROWNING *et al.*, 2020).

Compreender os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a progressão das alterações oculares no diabetes é fundamental por várias razões. Esse conhecimento permite reconhecer precocemente os processos que levam ao dano visual, orientar estratégias de prevenção e rastreamento mais eficazes, selecionar intervenções terapêuticas com maior precisão e apoiar o desenvolvimento de novas abordagens que atuem diretamente nas vias responsáveis pela piora dos sintomas. Em última análise, conhecer essas bases mecanísticas é essencial para reduzir o risco de perda visual e melhorar o prognóstico funcional dos indivíduos com diabetes.

Bases Fisiopatológicas Gerais do Diabetes Relacionadas ao Olho

Do ponto de vista anatômico e funcional, a retina é um tecido neurosensorial altamente especializado, composto por múltiplas camadas de neurônios, células gliais e uma rede capilar densa, organizada para sustentar elevado consumo metabólico e precisão na transdução visual. A íntima relação entre neurônios, células da glia (como as células de Müller) e a micro-

vasculatura retiniana torna esse tecido particularmente vulnerável às alterações metabólicas desencadeadas pela hiperglicemia crônica.

Em condições de excesso de glicose, diversas vias bioquímicas são ativadas de forma desregulada. Uma das principais é a via dos polióis. Nela, a glicose que penetra nos axônios e nas células de Schwann, bem como em células retinianas, é reduzida a sorbitol pela enzima aldose redutase. O sorbitol é um álcool de açúcar hidrofílico com baixa difusão através da membrana celular; seu acúmulo intracelular favorece hiperosmolaridade, influxo de água e edema celular. Retina e células de Schwann apresentam baixa atividade de sorbitol desidrogenase, dificultando a metabolização do sorbitol e intensificando o desequilíbrio osmótico. Paralelamente, a atividade da aldose redutase consome NADPH e aumenta a proporção de NADP⁺, o que limita a regeneração de glutatona reduzida e favorece o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), contribuindo para o estresse oxidativo.

Adicionalmente, o excesso de NADH gerado em vias glicolíticas e no ciclo dos polióis favorece o desvio do metabolismo de carboidratos para a formação de diacilglicerol (DAG). Este, por sua vez, ativa diferentes isoformas da proteína quinase C (PKC), um eixo central na mediação de respostas inflamatórias e vasculares. A ativação da PKC está associada à expressão aumentada de mediadores como TGF- β 1, que estimula fibrose e remodelamento tecidual, e NF- κ B, um fator de transcrição chave para a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e outras proteínas envolvidas no dano microvascular (OLMOS *et al.*, 2012).

No leito microvascular retiniano, a hiperglicemia prolongada leva a alterações estruturais e funcionais típicas da microangiopatia diabética. Observa-se vasodilatação, alteração do fluxo sanguíneo, apoptose de células endoteliais, per-

da de pericitos (células de suporte fundamentais para a integridade capilar), formação de microaneurismas e espessamento da membrana basal. Esses eventos comprometem a integridade da barreira hematorretiniana e predisõem à oclusão capilar e à isquemia. Em resposta à hipóxia tecidual, há aumento da produção de fatores pró-angiogênicos, particularmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenha papel central tanto na neovascularização característica da retinopatia diabética proliferativa quanto no aumento da permeabilidade vascular (WANG & LO, 2018).

Assim, a combinação entre ativação da via dos polióis, estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunção da PKC e dano microvascular estabelece o contexto bioquímico e estrutural que sustenta a fisiopatologia das complicações oculares do diabetes.

Mecanismos de Progressão dos Sintomas Oculares

Como mencionado, a retinopatia diabética é marcada por uma sequência de alterações microvasculares e neurais que evoluem ao longo do tempo. No espectro clínico inicial, típico da retinopatia diabética não proliferativa, observam-se microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, alterações venosas e exsudatos duros, refletindo a perda de pericitos, o dano endotelial e a permeabilidade aumentada da microvasculatura. À medida que a doença progride e a isquemia se torna mais extensa, instaura-se um ambiente pró-angiogênico que culmina na retinopatia diabética proliferativa, caracterizada pela neovascularização em superfícies retinianas e no disco óptico, com risco de hemorragia vítrea e descolamento tracional de retina. O edema macular diabético, decorrente da permeabilidade capilar anormal e da ruptura da barreira hematorretiniana, representa um dos desfechos mais diretamente relacionados à perda de acuidade visual.

A patologia microvascular retiniana está intimamente relacionada à integridade da barreira hematorretiniana, composta por dois compartimentos: interno e externo. A barreira hematorretiniana externa é formada pelo epitélio pigmentar da retina (EPR), que estabelece junções oclusivas altamente seletivas e regula a troca de solutos entre a coróide e os fotorreceptores. A barreira hematorretiniana interna é constituída por células endoteliais dos capilares retinianos, unidas por junções oclusivas, circundadas por pericitos e células gliais, em especial as células de Müller e astrócitos. Em conjunto, esses elementos regulam o microambiente retiniano, participando da liberação de fatores tróficos, antioxidantes e do controle do fluxo líquido. A quebra dessa barreira, por dano endotelial, perda de pericitos e inflamação, é um marco da retinopatia diabética, resultando em extravasamento de plasma, edema e acúmulo de exsudatos.

Além do componente vascular, a neurodegeneração retiniana tem sido reconhecida como evento precoce e relevante na história natural da retinopatia diabética. Células ganglionares da retina (CGR) e células gliais de Müller (CGM) são particularmente afetadas. As CGMs constituem o principal tipo de célula glial de suporte, atravessando praticamente toda a espessura da retina e interagindo intimamente com neurônios e vasos sanguíneos. Elas são cruciais para a manutenção da homeostase iônica, do balanço de neurotransmissores e da integridade da barreira hematorretiniana. Sob hiperglicemia crônica, essas células passam por ativação e reprogramação fenotípica, aumentando a expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP), fenômeno conhecido como gliose reativa, que pode ser detectado mesmo antes das alterações vasculares clínicas.

As CGRs, localizadas na retina interna, apresentam alto metabolismo e, portanto, gran-

de sensibilidade a estressores metabólicos e oxidativos. Em modelos experimentais, a apoptose de CGRs é observada precocemente no curso do diabetes, por vezes antecedendo a degeneração capilar. A perda dessas células contribui para a redução progressiva da função visual, mesmo em estágios em que a retinopatia fundoscópica é considerada leve. Estudos também sugerem que fotorreceptores participam ativamente da lesão vascular inicial ao secretarem proteínas pró-inflamatórias e representarem uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio na retina, amplificando o dano oxidativo nas fases precoces da doença (ZHOU & CHEN, 2023).

Para além da retina, o diabetes exerce impacto relevante sobre a superfície ocular, em especial a córnea. Histologicamente, a córnea é constituída por um epitélio estratificado pavimentoso, estroma avascular organizado e endotélio monoestratificado, com metabolismo dependente tanto do filme lacrimal quanto do humor aquoso. Em condições diabéticas, a glicose em excesso no humor aquoso e no estroma pode levar a acúmulo de glicogênio e alterações estruturais, resultando em córnea mais frágil, de menor espessura funcional e com barreira epitelial comprometida. O nervo corneano – ramo da divisão oftálmica do trigêmeo – também sofre neuropatia, com redução do comprimento e da densidade das fibras nervosas, o que contribui para diminuição da sensibilidade corneana e prejuízo dos mecanismos tróficos locais.

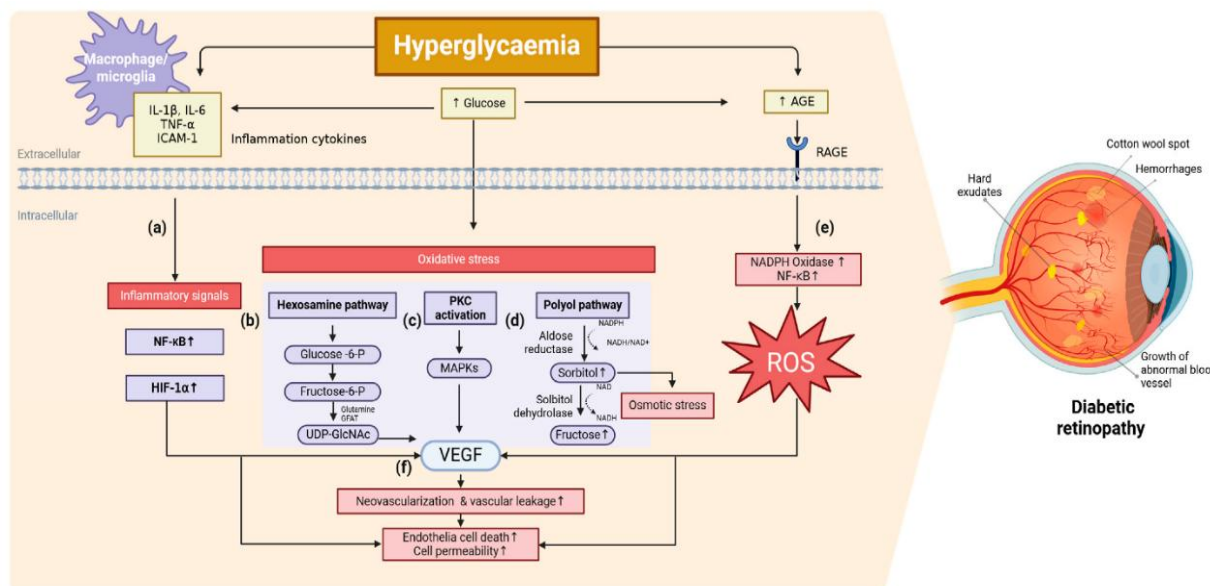
Clinicamente, pacientes diabéticos frequentemente relatam ardência, sensação de corpo estranho, xerofthalmia e dor ocular, manifestações associadas à instabilidade do filme lacrimal, à neuropatia autonômica e ao dano epitelial. O olho seco em pacientes com diabetes relaciona-se, entre outros fatores, à suscetibilidade a um déficit bioenergético mitocondrial severo na glândula lacrimal induzido pela hiperglicemia,

bem como à neuropatia autonômica, que altera o controle do sistema nervoso parassimpático sobre a secreção lacrimal. Esse conjunto de processos leva à hipofunção glandular, hiperosmolaridade da lágrima e inflamação da superfície ocular (ZHOU *et al.*, 2022).

Dessa forma, os mecanismos de progressão dos sintomas oculares no diabetes, mais especificamente da retinopatia diabética, decorrem de

uma interação dinâmica entre microangiopatia, inflamação, estresse oxidativo e neurodegeneração, afetando desde a retina neurosensorial até a superfície ocular, e explicando a diversidade e a gravidade das manifestações clínicas observadas ao longo da doença (**Figura 9.1**).

Figura 9.1 Mecanismos da patogênese induzida pela hiperglicemia na retinopatia diabética. Níveis elevados de glicose desencadeiam respostas inflamatórias, estresse oxidativo e desregulação metabólica, levando à disfunção endotelial, extravasamento vascular e neovascularização na retina



Legenda. A hiperglicemia ativa macrófagos e micróglia, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , ICAM-1), que intensificam os sinais de NF- κ B e HIF-1 α (a). O estresse oxidativo aumenta a ativação de vias metabólicas, incluindo a via da hexosamina (b), a ativação da proteína quinase C (PKC) (c) e a via do poliálcool (d), contribuindo para a elevação de VEGF e disfunção vascular. A hiperglicemia também favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que ativam a sinalização RAGE (e), resultando em maior atividade da NADPH oxidase e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). O acúmulo de ROS intensifica o estresse oxidativo, a morte de células endoteliais e o aumento da permeabilidade vascular. O efeito cumulativo desses processos leva à neovascularização patológica e ao extravasamento vascular (f), característicos do dano retiniano na RD. O painel à direita mostra anormalidades retinianas e achados típicos de fundo de olho associados à RD, incluindo aumento da neovascularização, manchas algodão e exsudatos duros. **Fonte.** SEO,2025

Progressão dos Sintomas e Fatores de Risco

A progressão dos sintomas oculares no diabetes resulta da convergência de múltiplos processos fisiopatológicos que se instauram e se reforçam mutuamente ao longo do tempo. A hiperglicemia sustentada atua como estímulo ini-

cial e perpetuador desses mecanismos, desencadeando aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, ativação de vias inflamatórias e acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses fatores, em conjunto, comprometem progressivamente a integridade de células neuronais e de elementos microvasculares da retina, acelerando a perda de pericitos, a

disfunção endotelial e a fragilidade capilar. Paralelamente, células gliais e fotorreceptores reativos amplificam o ambiente inflamatório ao liberar citocinas e mais espécies reativas de oxigênio, promovendo dano adicional às estruturas retinianas.

A instalação de isquemia tecidual e a ruptura da barreira hematorretiniana configuram etapas críticas desse processo. A diminuição da perfusão estimula intensamente a produção de VEGF e outros mediadores pró-angiogênicos, contribuindo para aumento da permeabilidade vascular, edema e eventual neovascularização. Assim, a progressão da retinopatia diabética não decorre de um mecanismo isolado, mas sim de uma sobreposição gradual de insultos metabólicos, inflamatórios e estruturais que se acumulam e retroalimentam, muitas vezes antes mesmo de sinais clínicos evidentes (ANTONETTI *et al.*, 2025).

A velocidade com que essas alterações evoluem depende de fatores de risco bem estabelecidos. Entre eles, o controle glicêmico inadequado é o determinante mais relevante, pois níveis persistentemente elevados de hemoglobina glicada mantêm ativas as vias responsáveis pelo estresse oxidativo e pela inflamação crônica. A duração do diabetes permanece um dos maiores preditores de gravidade, refletindo o impacto cumulativo da exposição prolongada à hiperglicemia.

Condições sistêmicas associadas, e.g. hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e nefropatia diabética, intensificam o estresse vascular e elevam a carga inflamatória, acelerando a deterioração das estruturas retinianas. Além disso, determinados períodos biológicos, como puberdade e gestação, podem desencadear piora acelerada da retinopatia devido a mudanças hormonais e hemodinâmicas. Outro aspecto relevante é a variabilidade genética individual,

que modula a suscetibilidade aos efeitos do estresse oxidativo e da inflamação, explicando a heterogeneidade na evolução clínica entre pacientes com perfis metabólicos semelhantes (DA SILVA *et al.*, 2023).

Assim, os fatores de risco não apenas influenciam a probabilidade de progressão da doença, mas também determinam a intensidade e a velocidade com que os mecanismos fisiopatológicos se manifestam clinicamente.

Manifestações Clínicas e Correlação com os Mecanismos

As manifestações oculares do diabetes constituem um espectro de alterações que refletem diretamente os mecanismos microvasculares, inflamatórios e neurais envolvidos na fisiopatologia da doença. A hiperglicemia crônica desencadeia perda de pericitos, espessamento da membrana basal, anormalidades do fluxo capilar, aumento da permeabilidade vascular e ativação de vias angiogênicas e inflamatórias, eventos que se acumulam ao longo do tempo e repercutem tanto na retina quanto na superfície ocular. O VEGF, nesse contexto, desempenha papel central, contribuindo para o vazamento capilar, a ruptura da barreira hematorretiniana e a isquemia, pilares fisiopatológicos que se traduzem nos achados clínicos (STITT, 2016).

No âmbito retiniano, a retinopatia diabética caracteriza-se inicialmente pelo aparecimento de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos e irregularidades no calibre venoso (**Figura 9.2**). Manifestações diretamente relacionadas à microangiopatia induzida pela hiperglicemia (SAYIN *et al.*, 2015). A “visão borrada”, sintoma relatado com frequência por pacientes, decorre do comprometimento da barreira hematorretiniana e do acúmulo de fluido intrarretiniano, culminando no edema macular diabético, principal causa de redução de acuidade visual na doença (STITT, 2016).

Com a intensificação da isquemia, observa-se fechamento capilar progressivo e estímulo à neovascularização, marcadores da retinopatia diabética proliferativa. Os neovasos formados são estruturalmente frágeis e propensos à ruptura, levando a hemorragias vítreas e queda súbita da visão. A proliferação fibrovascular pode ainda gerar tração mecânica sobre a retina, predispondo ao descolamento tracional, uma das causas mais graves de perda visual associada ao diabetes. Em alguns casos, ocorre papilopatia diabética, caracterizada por edema do disco óptico e discreta redução visual, geralmente com evolução autolimitada, reforçando a influência da microangiopatia sobre o nervo óptico (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

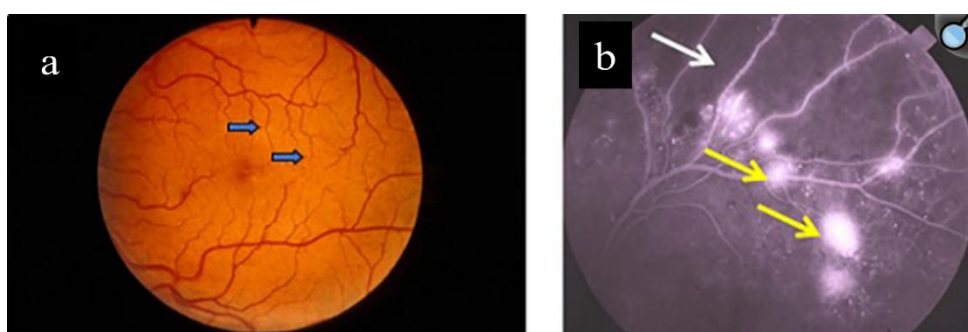
Além das alterações na retina, a superfície ocular também é afetada pelo diabetes. Sintomas como ardência, sensação de corpo estranho, fotofobia e variações na nitidez visual decorrem da instabilidade do filme lacrimal, da neuropatia corneana e do dano epitelial progressivo. O diabetes predispõe ao desenvolvimento

de ceratopatias, erosões epiteliais recorrentes e, em casos avançados, queratopatia neurotrófica, condições derivadas da redução da sensibilidade corneana, da hipofunção lacrimal e da hiperosmolaridade da lágrima (SAYIN *et al.* PEKEL, 2015; ALVES *et al.*, 2008). A fragilidade epitelial observada em pacientes diabéticos aumenta o risco de defeitos persistentes e até perfuração corneana.

No cristalino, a catarata diabética constitui importante causa adicional de diminuição da acuidade visual. Sua ocorrência é atribuída ao estresse osmótico induzido pelo sorbitol, à glicação não enzimática de proteínas cristalinas e ao dano oxidativo cumulativo, processos que aceleram a opacificação em comparação com indivíduos não diabéticos.

Assim, cada manifestação clínica representa a expressão fenotípica de mecanismos fisiopatológicos específicos, compondo um quadro integrado no qual complicações vasculares, inflamatórias e neurais se entrelaçam para determinar o curso visual do paciente diabético.

Figura 9.2 (a) fotografia do fundo do olho mostrando microaneurismas (flechas) e (b) angiografia tardia com fluoresceína mostrando permeabilidade capilar anormal como pequenas áreas de vazamento difuso de corante de microaneurismas (setas amarelas) ao redor de uma grande mancha escura e não perfundida de isquemia retiniana (seta branca)



Fonte: FORRESTER, JOHN V *et al.* 2020

Métodos de Avaliação Diagnóstica Relacionados aos Mecanismos

A avaliação das alterações oculares no diabetes deve considerar a fisiopatologia subjacente à microangiopatia, à ruptura da barreira hematorretiniana, aos processos inflamatórios e aos mecanismos neurodegenerativos. Por esse

motivo, os métodos diagnósticos utilizados atualmente englobam exames estruturais, angiográficos e funcionais, capazes de capturar diferentes dimensões da lesão ocular diabética (STITT, 2016; OLVERA-BARRIOS, 2025).

A fundoscopia permanece como ferramenta essencial no rastreamento inicial. Ela permite a identificação direta de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos e áreas de isquemia, que representam os primeiros sinais clínicos decorrentes da perda de pericitos, do espessamento da membrana basal e da disfunção endotelial. A oftalmoscopia é também imprescindível no monitoramento da retinopatia diabética proliferativa, permitindo a detecção de neovasos associados à hipóxia e à ativação persistente da via angiogênica (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

A angiografia fluoresceínica exerce papel central ao possibilitar o estudo dinâmico da perfusão retiniana. Esse exame é particularmente útil para evidenciar microaneurismas permeáveis, áreas de não perfusão capilar e zonas de isquemia macular, achados que representam o resultado final da disfunção endotelial e da ruptura da barreira hematorretiniana. A angiografia é fundamental para estratificar gravidade e orientar indicações terapêuticas, sobretudo em fases avançadas da retinopatia (STITT, 2016).

A tomografia de coerência óptica (OCT) é atualmente um dos métodos mais valiosos para avaliar o impacto estrutural do diabetes sobre a retina. A OCT detecta com alta precisão o edema macular diabético, principal causa de perda visual nesses pacientes, permitindo mensurar espessamento retiniano, fluido intrarretiniano, cistos e alterações das camadas internas. Também possibilita identificar disfunções do epitélio pigmentar e desorganização estrutural decorrente da neurodegeneração progressiva (SAYIN *et al.*, 2015; STITT, 2016).

Com os avanços tecnológicos, a OCT-angiografia (OCT-A) tornou-se ferramenta não invasiva capaz de mapear com grande detalhamento a microvasculatura retiniana. Ela permite avaliar a densidade capilar, a zona avascular foveal e regiões de rarefação vascular que

frequentemente antecedem a retinopatia visível no exame de fundo de olho. A capacidade de identificar áreas de não perfusão em fases muito iniciais reforça seu valor prognóstico, dado que a rarefação microvascular está diretamente associada ao risco de evolução para estágios proliferativos (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020; STITT, 2016).

Dessa forma, o conjunto de exames disponíveis oferece uma visão integrada dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre o tecido ocular, permitindo diagnóstico precoce, acompanhamento longitudinal e planejamento terapêutico mais preciso.

Implicações Terapêuticas

A compreensão dos mecanismos envolvidos na microangiopatia, no aumento da permeabilidade vascular, na ruptura da barreira hematorretiniana e na ativação das vias inflamatórias e angiogênicas fundamenta as estratégias terapêuticas atuais. O edema macular diabético, principal causa de perda visual, constitui o alvo central do tratamento, especialmente por meio de fármacos administrados por via intravítrea que modulam a via do VEGF, elemento-chave tanto na permeabilidade capilar quanto na neovascularização (STITT, 2016; SAYIN *et al.*, 2015).

Os agentes anti-VEGF representam o pilar terapêutico mais utilizado. Sua eficácia deriva da capacidade de reduzir o extravasamento de fluido, restaurar parcialmente a integridade da barreira hematorretiniana e diminuir a espessura macular. Na prática clínica, esses medicamentos promovem melhora anatômica e funcional, com ganho de acuidade visual, além de reduzir temporariamente o risco de evolução da retinopatia proliferativa. Esse resultado evidencia a relação direta entre a modulação da ativi-

dade microvascular e o controle dos mecanismos angiogênicos impulsionados pela hipóxia (STITT, 2016; OLVERA-BARRIOS, 2025).

Apesar disso, a resposta aos anti-VEGF é variável entre pacientes. A retinopatia diabética não se restringe à permeabilidade vascular e à angiogênese, mas envolve também inflamação, neurodegeneração e isquemia profunda, aspectos que não são plenamente abordados por esses agentes. Assim, os corticosteroides intravítreos emergem como alternativa em casos com componente inflamatório significativo ou resposta insuficiente aos anti-VEGF. Embora reduzam edema e citocinas inflamatórias, seu uso é limitado pelo risco de hipertensão ocular e progressão de catarata (STITT, 2016).

O controle sistêmico do diabetes é igualmente indispensável, pois a exposição prolongada à hiperglicemia correlaciona-se diretamente com o surgimento de edema macular, progressão da retinopatia proliferativa e aumento do risco de catarata. Dessa forma, o manejo oftalmológico deve integrar-se a estratégias multidisciplinares que envolvem endocrinologia, atenção primária e monitoramento cardiovascular. Modelos de cuidado longitudinal e integrado são fundamentais para reduzir risco de desfechos visuais graves (SAYIN *et al.*, 2015; PEI; LI, 2025).

Além das alterações retinianas, a superfície ocular também exige atenção terapêutica. A instabilidade do filme lacrimal e a neuropatia corneana requerem medidas como lubrificação ocular, higiene palpebral e controle da inflamação superficial. Em pacientes com diabetes mal controlado, intervenções na superfície ocular são essenciais para prevenir erosões epiteliais persistentes e ceratopatia neurotrófica (ALVES, 2008).

Por fim, a utilização de ferramentas diagnósticas avançadas, como OCT e OCT-A, permite estratificar melhor a gravidade, ajustar a

frequência de acompanhamento e orientar decisões terapêuticas. Embora as opções disponíveis ainda não contemplem plenamente mecanismos como isquemia e neurodegeneração, essas tecnologias contribuem significativamente para o manejo individualizado (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020).

Perspectivas Futuras

As perspectivas futuras para o manejo da doença ocular diabética apontam para um modelo cada vez mais integrado, que combina avanços diagnósticos, terapias personalizadas e estratégias ampliadas de cuidado populacional. A tendência é que o diagnóstico precoce, baseado em tecnologias de alta resolução, permita intervenções antes que alterações estruturais irreversíveis se consolidem (MIRESCU, 2025; CHUA, *et al.*, 2020; STITT, 2016).

Do ponto de vista terapêutico, novas abordagens buscam atingir alvos além do VEGF, abrangendo vias relacionadas ao estresse oxidativo, inflamação crônica e neurodegeneração. A eficácia parcial dos anti-VEGF reforça a necessidade de terapias combinadas ou de agentes capazes de modular diferentes mecanismos simultaneamente, incluindo mediadores inflamatórios e fatores relacionados à hipóxia (PEI & LI, 2025).

No campo do cuidado clínico, torna-se cada vez mais evidente a necessidade de reorganizar o modelo assistencial da retinopatia diabética, posicionando-o dentro de uma lógica preventiva. Estratégias de rastreamento ativo, estratificação de risco e integração com ferramentas digitais podem ampliar a capacidade de identificar pacientes em estágios iniciais e melhorar a adesão terapêutica, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados (ALVES, 2008).

Assim, a convergência entre tecnologia diagnóstica avançada, inovação terapêutica e modelos de cuidado integrados representa o caminho mais promissor para reduzir o impacto visual do diabetes ao longo das próximas décadas.

CONCLUSÃO

A progressão das manifestações oculares no diabetes resulta de uma interação complexa entre alterações metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurais desencadeadas pela hiperglicemia crônica. Processos como estresse oxidativo, acúmulo de sorbitol, formação de AGEs, ativação de vias inflamatórias e apoptose celular culminam em perda de pericitos, disfunção endotelial, espessamento da membrana basal e ruptura da barreira hematorretiniana, estabelecendo o cenário para isquemia, edema macular e neovascularização.

A neurodegeneração precoce, envolvendo células ganglionares, células de Müller e fotor-

receptores, demonstra que o componente neuronal participa desde fases iniciais da doença, por vezes precedendo alterações vasculares. Além da retina, a superfície ocular também é comprometida por mecanismos metabólicos e neuropáticos, evidenciando o caráter sistêmico do diabetes.

A detecção precoce, por meio de exames sensíveis como OCT, OCT-A e angiografia fluoresceínica, é fundamental para antecipar intervenções e reduzir o risco de perda visual. O impacto das manifestações oculares sobre autonomia, capacidade funcional e qualidade de vida reforça a necessidade de abordagens abrangentes.

A preservação da visão depende, portanto, de estratégias que integrem diagnóstico precoce, intervenções dirigidas aos mecanismos fisiopatológicos, controle metabólico rigoroso e organização eficiente dos sistemas de cuidado. O avanço simultâneo desses elementos representa o caminho mais consistente para reduzir o impacto ocular do diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, MC.; CARVALHEIRA, JB.; MÓDULO, CM. *et al.* Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 71, n. 6, p. 96-103, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000700018>.
- ANTONETTI, DA.; SILVA, PS.; STITT, AW. Publisher Correction: Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 21, n. 1, p. 62, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01053-0>.
- BROWNING, DJ.; STEWART, MW.; LEE, C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 66, n. 12, p.1736-1750, 2018. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1240_18.
- CHUA, J.; TAN, B.; WONG, D. *et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy: a review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 6, p. 1723, 2020. <https://doi.org/10.3390/jcm9061723>.
- DA SILVA, SN.; DA COSTA, MAS.; DE OLIVEIRA SOARES, J. *et al.* Retinopatia em pacientes diabéticos: fatores de risco importantes. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 6, n. 13, p. 134-149, 2023. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7950770>
- FORRESTER, JV.; KALLIATH, J.; DICK, AD. *et al.* The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Frontiers in Immunology*, p. 583687, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583687>.
- HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*, v. 131, s. 1, p. 6-15, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>.
- MIRESCU, AE.; DELEANU, OC.; PETCU, C. *et al.* Multimodal imaging of diabetic retinopathy: insights from OCT and OCTA. *Diagnostics (Basel)*, v. 15, n. 14, p.1732, 2025. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15141732>.
- OLMOS, PR.; NIKLITSCHKE, S.; OLMOS, RI. *et al.* A new physiopathological classification of diabetic neuropathy. *Revista Médica de Chile*, v. 140, n. 12, p. 1593-1605, 2012. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001200012>.
- OLVERA-BARRIOS, A.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, C.; RAMÍREZ-NÚÑEZ, JF. *et al.* Impact of anti-VEGF treatment for diabetic macular oedema on proliferative diabetic retinopathy risk: a propensity score-matched cohort study. *BMJ Open Ophthalmology*, v. 10, n. 1, p. e002234, 2025. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-002234>.
- PEI, X.; LI, Z. Narrative review of comprehensive management strategies for diabetic retinopathy: interdisciplinary approaches and future perspectives. *BMJ Public Health*, v. 3, n. 1, p. e001353, 2025. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2024-001353>.
- SAYIN, N.; ŞENEL, E.; SAYIN, N. Ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, v.6, n. 1, p.92-108, 2015. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>.
- SEO, H.; PARK, S-J.; SONG, M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, v. 14, n. 5, p. 376, 2025. <https://doi.org/10.3390/cells14050376>.
- STITT, AW.; CURTIS, TM.; CHEN, M. *et al.* The progress in understanding the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 51, p.156-186, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>.
- WANG, W.; LO, ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International Journal of Molecular Sciences* v. 19, n.6 p.1816, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>.
- ZHOU, J.; CHEN, B. Retinal cell damage in diabetic retinopathy: a review. *Cells*, v. 12, n. 9, p. 1342, 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>.
- ZHOU, Q.; ZHENG, Y.; SUN, L. *et al.* Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, n. 13, p.1079541, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 10

RELAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NEUROPATIAS

MARIA CLARA PANONT DOS SANTOS¹
ROBERTA PARISE¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS²

¹Discente – Discentes de Medicina da Universidade Estadual de Maringá – UEM.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica – UEM.

Palavras-chave: Diabetes, Insulina, Inflamação, Neuropatia

DOI

10.59290/4510291324

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia compensatória, presente em fases iniciais e intermediárias da RI, apresentam um pilar muito relevante nos principais distúrbios metabólicos atuais, dentre eles a obesidade, diabetes mellitus e síndrome metabólica. Estudos revelaram um aumento de 46,8% na prevalência da hiperinsulinemia na população estadunidense entre 1999 e 2018 (CHUYUE *et al.*, 2025). Além da relação com a diabetes, a hiperinsulinemia está associada à síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, câncer, mortalidade prematura e neuropatias.

A hiperinsulinemia pode ser causada pelo aumento da secreção hormonal ou pela diminuição da sua depuração, acredita-se que a alteração na secreção seja mais importante, o que pode ser resultado do acúmulo de lipídeos no organismo ou do estresse oxidativo que amplifica o funcionamento das células beta pancreáticas (CORKEY *et al.*, 2021). Os efeitos da insulina em tecidos como fígado, músculo e tecido adiposo já estão bem estabelecidos, mas estudos nos últimos anos revelaram que esse hormônio também tem efeito sobre o sistema nervoso, influenciando o funcionamento dos nervos sensoriais. Portanto, alterações nos níveis de insulina podem causar neuropatias periféricas (GROTE *et al.*, 2016).

As neuropatias periféricas são disfunções nas fibras nervosas que podem ser classificadas de acordo com região anatômica e a forma como está distribuída pelo corpo, neuropatias focais (mononeuropatia), multifocais e difusas (polineuropatias). Esses principais grupos podem ser subdivididos de acordo com o tipo de fibra (fibras grandes e pequenas), a etiologia (compressiva ou não), o curso da doença (aguda ou crônica) ou com o tipo de neuropatia (axonal ou desmielinizante) (HANEWINCKEL *et al.*,

2021). Quando falamos sobre as neuropatias presentes em pacientes pré-diabéticos, em que há uma associação com a hiperinsulinemia, as manifestações mais precoces são de dor, indicando neuropatia de fibras pequenas (KIRTHI *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é elucidar a relação entre a hiperinsulinemia e as neuropatias periféricas, abordando sua fisiopatologia, seu diagnóstico e seu manejo clínico e farmacológico. Ainda que o tema não esteja consolidado na literatura, espera-se que seja feita uma coletânea das principais informações dos estudos nos últimos anos a respeito do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A hiperinsulinemia crônica, que se dá pelo prolongado estado de elevação da secreção basal de insulina ou de depuração reduzida, causa um ambiente pró-inflamatório, lipotóxico e corrobora para o estresse oxidativo no organismo. Esse estado metabólico altera a resposta insulínica nos tecidos e causa danos endoteliais e mitocondriais, gerando, entre outras lesões, danos no sistema nervoso periférico. Diante desses processos, surge um quadro de neuropatia periférica antes mesmo da hiperglicemia e diabetes (BÖNHOF *et al.*, 2019).

Patogenia da Hiperinsulinemia

A patogenia da hiperinsulinemia é multifatorial (**Figura 10.1**) e resulta da interação entre vários processos na célula beta pancreática, envolvendo alteração do seu estado redox, aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), excesso nutricional, inflamação crônica, lipotoxicidade, alterações da sinalização insulínica e fatores genéticos. Dentro da célula, quando falamos sobre a secreção basal e não a estimulada por glicose ou ácidos graxos, o mecanismo cen-

tral para o estímulo fisiológico da secreção insulínica é o aumento do estado redox. Esse estado é caracterizado pela razão NADH/NAD^+ , que ao regular o metabolismo mitocondrial, aumenta a formação de ROS, que são um sinal fisiológico de exocitose de insulina. Existem alimentos como monoacilgliceróis, adoçantes artificiais e ferro que aumentam ROS e estimulam a secreção de insulina mesmo sem o aumento da glicose (CORKEY *et al.*, 2011).

Existe também o mecanismo clássico de resistência à insulina que leva a uma hiperinsulinemia compensatória, no qual o excesso de glicose e lipídios eleva o fluxo eletrônico mitocondrial, aumentando a produção de ROS. Desse modo, esse excesso nutricional gera um estresse oxidativo que altera a sinalização insulínica (POITOUT *et al.*, 2008).

Outro fator muito importante é a inflamação crônica, na qual citocinas reduzem a eficiência da sinalização insulínica. Aprofundando mais, a inflamação pode ser causada por exemplo pelo extenso tecido adiposo em pessoas obesas, por diversas vias, como aumento de $\text{TNF-}\alpha$ que inibe Substrato do Receptor de Insulina 1 (IRS-1), levando a resistência à insulina e à sua hipersecreção compensatória ou por meio de IL-6 que aumenta Proteína C Reativa (CRP) e a inflamação hepática. Além disso, os macrófagos também têm um relevante papel nesse contexto, seu recrutamento se dá principalmente por TLR4 ativado por ácidos graxos livres, por células adiposas apoptóticas ou por hipóxia nesse tecido. Essa inflamação além de causar resistência insulínica no próprio tecido adiposo, também afeta outros tecidos sensíveis ao hormônio, como fígado e músculos. Progressivamente, essa inflamação causará efeitos maiores, levando a diabetes tipo II (DONATH *et al.*, 2011).

Paralelamente, a lipotoxicidade também desempenha papel relevante na gênese da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. Ela é caracterizada pelo acúmulo de ácidos graxos livres (FFA) e de metabólitos lipídicos, como ceramidas e diacilglicerol (DAG), em tecidos que não têm como função primária o seu armazenamento. Esse acúmulo se dá pela sobrecarga calórica e inflamação do tecido adiposo que induz à lipólise. Esse aporte excessivo quando chega no fígado e no músculo, ativa proteína quinase C (PKC, mecanismo efetuado pelo diacilglicerol [DAG]) que impede a sinalização insulínica eficiente, levando a hiperinsulinemia posteriormente (SAMUEL *et al.*, 2016). Além disso, alterações no tecido adiposo também podem ser relevantes nesse contexto. A hipertrofia de adipócitos, por exemplo, contribui para o aumento da inflamação no tecido e da lipólise, contribuindo para a lipotoxicidade, em conjunto esses fatores favorecem a resistência insulínica (SUN *et al.*, 2011).

Outro aspecto relevante envolve a redução da via PI3K/Akt, associada à preservação relativa da via MAPK, presente na resistência à insulina. Nessa resistência seletiva, a via PI3K/Akt fica inibida por mecanismos já citados, como lipotoxicidade e inflamação, o que compromete a captação de glicose e seus efeitos anti-inflamatórios, por exemplo. Porém a via MAPK continua funcionando, podendo até estar hiperativada na hiperinsulinemia, assim seus efeitos proliferativos e inflamatórios continuam preservados. Essa controvérsia promove um ambiente que corrobora com a resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória (CUSI *et al.*, 2000).

Estudos também mostram que a alteração da microbiota intestinal pode ter relação com a resistência insulínica. O aumento de bactérias gram-negativas leva a uma endotoxemia metabólica pelo excesso de LPS, que pode causar

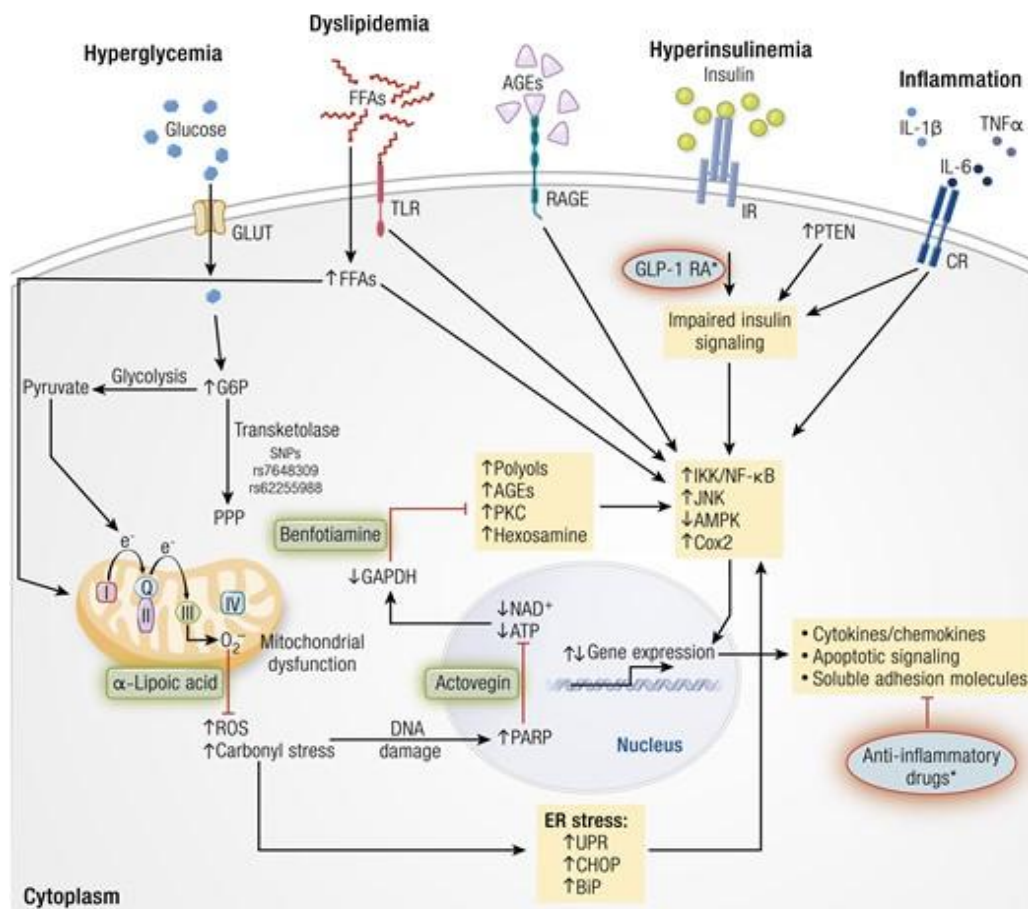
uma inflamação sistêmica de baixo grau, que como já visto, se relaciona com a resposta insulínica. Ademais, uma dieta rica em alimentos gordurosos aumenta a permeabilidade intestinal, o que facilita a absorção de LPS, corroborando com o quadro (BOUTAGY *et al.*, 2016).

Por fim, ainda existem alguns aspectos genéticos que podem causar a resistência à insulina. Além dos componentes hereditários relacionados com os outros fatores citados anteriormente, estudos mostram que existem síndromes genéticas sem relação com essas causas adquiridas que apresentam o quadro de resistência à insulina. Entre elas estão a distrofia miotônica, a ataxia-telangiectasia, a síndrome de Alström, a síndrome de Rabson-Mendenhall, a síndrome

de Werner, a lipodistrofia, a síndrome do ovário policístico, além de mutações no próprio receptor de insulina ou produção de autoanticorpos contra esse receptor (FREEMAN *et al.*, 2023).

Em resumo, a hiperinsulinemia pode ser primária, causada pelo aumento de ROS na célula beta-pancreática, sem que haja hiperglicemia. Ela também pode ser compensatória, buscando a homeostasia em tecidos resistentes à insulina, que está associada ao excesso nutricional, à inflamação crônica e à lipotoxicidade. Além disso, há possibilidade de ser secundária a uma mutação genética. Dessa forma entende-se que seu processo etiológico é complexo e multifatorial, tendo diversos aspectos interconectados.

Figura 10.1 Principais vias celulares envolvidas na fisiopatologia da neuropatia diabética (DN)



Legenda. AMPK, proteína quinase ativada por AMP; BiP, proteína ligadora de imunoglobulina; CHOP, proteína homóloga ao C/EBP; CR, receptor de citocinas; ER, retículo endoplasmático; FFA, ácidos graxos livres; G6P, glicose-6-fosfato; GLP-1 RA, agonista do receptor de GLP-1; GLUT, transportador de glicose; IKK, IκB quinase; IR, receptor de insulina; JNK, c-Jun N-terminal quinase; NAD⁺, nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado; RAGE, receptor de AGEs; TLR, receptor Toll-like; UPR, resposta à proteína mal enovelada. **Fonte.** Bönhof *et al.*, 2019.

Fisiopatologia da Neuropatia Associada à Hiperinsulinemia

A neuropatia diabética é normalmente associada à hiperglicemia, entretanto novos estudos evidenciaram o papel da hiperinsulinemia e da resistência à insulina no desenvolvimento de dano neural (KIM *et al.*, 2011). A patogenia da neuropatia associada à hiperinsulinemia envolve diversos fatores.

O aumento crônico de insulina e o tecido adiposo disfuncional geram um estado de inflamação no organismo, causando a ativação de vias pró-inflamatórias como NF- κ B e MAPK, levando a uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e quimiocinas. Estas citocinas causam a fosforilação inibitória de IRS-1 e de outras proteínas da via insulínica como neurônios e células de suporte como células de Schwann e células gliais satélites, contribuindo para resistência à insulina neuronal e perda dos efeitos neurotróficos da insulina. Além disso, citocinas atravessam a barreira hematoencefálica e ativam a microglia, amplificando resposta inflamatória local no gânglio da raiz dorsal (DRG) e no nervo periférico, o que favorece degeneração axonal e disfunção de condução (CHENG *et al.*, 2023)

A hiperinsulinemia e consequente RI também compromete a produção de NO, um importante vasodilatador que facilita a captação de glicose nos tecidos sensíveis à insulina, incluindo o tecido nervoso, ao inibir a atividade da óxido nítrico sintase (eNOS) por meio inibição da via PI3K/Akt. Essa redução de NO, causa resistência periférica à insulina nos tecidos nervosos, contribuindo para o desenvolvimento de neuropatias. Além disso, a inativação da via PI3K/Akt, que também desempenha papel anti-oxidante nas células, favorece a produção de espécies ROS e o estresse oxidativo, principalmente em neurônios periféricos e células de

Schwann. Isso pode levar a degeneração axonal, disfunção da mielina e consequentemente desenvolvimento de neuropatias (KIM *et al.*, 2011; BRIE *et al.*, 2024).

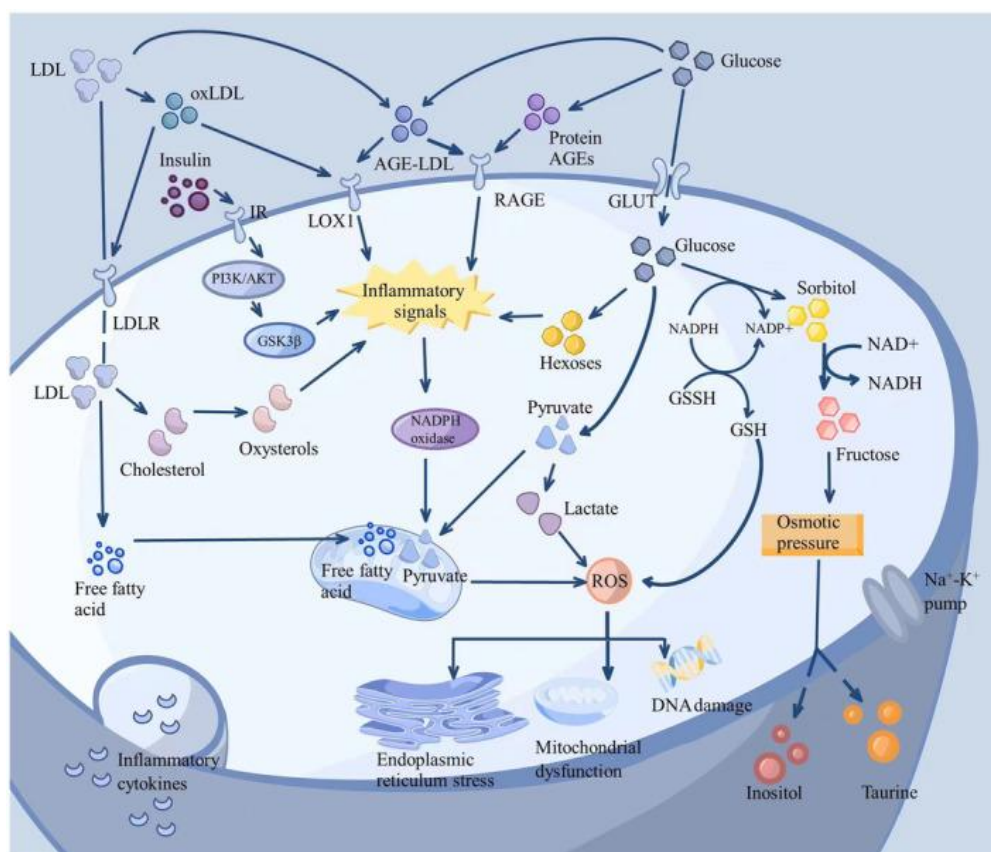
Ademais, a lipotoxicidade e o acúmulo de ácidos graxos causados pela hiperinsulinemia também podem contribuir para dano nas fibras nervosas periféricas. Ambos favorecem a formação de intermediários tóxicos como DAG, ceramidas, e lipídios oxidados. Esses intermediários ativam PKC que também inibe a via PI3K/Akt nos tecidos sensíveis à insulina, causando estresse oxidativo e danos mitocondriais. Além disso, o acúmulo de AGL eleva a produção de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1 β , levando, assim, à inflamação nos nervos periféricos. Outrossim, as células neuronais apresentam receptores para LDL glicada e LDL oxidada, e estudos sugerem que ambas isoformas de LDL podem causar danos às células neurais ao promoverem aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Desse modo, a disregulação lipídica favorece direta e indiretamente o desenvolvimento de neuropatias (KIM *et al.*, 2012).

Outro aspecto relevante no desenvolvimento de neuropatias é a disfunção mitocondrial. Em condições de hiperinsulinemia e de aumento de ácidos graxos livres, há elevação da produção de espécies ROS. Isso acarreta na redução da atividade de PGC-1 α , principal regulador da biogênese mitocondrial, levando a uma deficiência da mesma e consequente disfunção mitocondrial. A partir desse ponto, há redução da β -oxidação e da produção de ATP, além do aumento de ROS, gerando resistência à insulina. Esse mecanismo pode ser observado também em neurônios periféricos, uma vez que também necessitam da sinalização insulínica para manter a atividade mitocondrial (KIM *et al.* 2010).

A hiperglicemia e a RI também estão intimamente correlacionadas à lesão microvascular e consequente isquemia neural. A RI causa redução da atividade do transportador de glicose GLUT4, além de reduzir a disponibilidade de NO, uma das principais substâncias responsável por manter a homeostase endotelial, capaz de causar vasodilatação, controle da proliferação do músculo liso vascular, além de ser agente inibidor da agregação plaquetária. Sendo assim, a redução de NO compromete a função endotelial além de desencadear a vasoconstrição e favorecer eventos trombóticos. Por outro lado,

estados de hiperinsulinemia crônicos causam aumento de substâncias inflamatórias e vasoconstritoras, colaborando ainda mais para a lesão microvascular (LAMPROU *et al.*, 2023). O suprimento vascular nos nervos periféricos é pequeno, o que os torna suscetíveis à isquemia (YAGIHASHI *et al.*, 2010). Por esse motivo, a cascata de efeitos metabólicos e inflamatórios que culminam em microlesões vasculares compromete a vasa nervorum, resultando em dano ao nervo periférico, isquemia neural e desenvolvimento de neuropatias (STINO *et al.*, 2017) (**Figura 10.2**).

Figura 10.2 Interação entre hiperglicemia, LDL modificada e vias inflamatórias que levam ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e dano celular



Fonte: Adaptado de CHENG *et al.* 2023

Tipos de Neuropatias

A hiperinsulinemia crônica tem sido associada ao desenvolvimento progressivo de diferentes padrões de neuropatia periférica. Entre os ti-

pos de neuropatias, pode-se destacar a neuropatia de fibras pequenas, neuropatia sensitivo-motora distal leve e a neuropatia autonômica precoce.

A neuropatia de fibras (NPF) pequenas pode representar a manifestação inicial mais comum em pacientes com distúrbios metabólicos, mesmo antes da hiperglicemia, como em casos de hiperinsulinemia. A NPF é caracterizada pelo comprometimento de pequenas fibras mielinizadas A δ e fibras C não mielinizadas, cuja patogenia é pouco compreendida. Ela pode afetar tanto fibras sensoriais, responsáveis pela sensação de dor, temperatura e coceira, quanto fibras autonômicas, responsáveis por sinais de termorregulação, cardiovasculares, do trato gastrointestinal, trato urogenital e sudomotores (CASCIO *et al.*, 2022). Entre as manifestações clínicas, a principal é a dor em queimação, geralmente em extremidades (LACOMIS, 2002).

A Neuropatia sensitivo-motora distal leve é a forma mais comum de neuropatia periférica. Pode ser do tipo sensitivo ou sensitivo-motora (DYCK *et al.*, 1993). Dentre as manifestações clínicas, pode-se destacar dormência e queimação, que acompanham hiperalgesia e alodinia, características da desmielinização das fibras tipo C. Esse quadro afeta primeiramente os dedos dos pés e posteriormente os membros inferiores, não sendo muito comum o acometimento dos membros superiores (VINIK *et al.*, 1999).

A neuropatia autonômica periférica precoce (NAP) geralmente está associada simultaneamente à outras neuropatias periféricas, mas pode ocorrer isoladamente, mesmo que de maneira menos comum. Entre as principais manifestações clínicas, destaca-se distúrbios gastrointestinais como constipação, diarreia, incontinência fecal, além de gastroparesia; distúrbios do trato geniturinário, como disfunção vesical e até mesmo sexual. Em homens, pode causar disfunção da ereção peniana e ejaculação retrógrada. Além disso, pode levar ao comprometimento da função neurovascular, com conse-

quente diminuição do fluxo sanguíneo e consequências como ressecamento da pele, desenvolvimento de fissuras e rachaduras que permitem a entrada de microrganismos e favorecem o desenvolvimento de úlceras e amputação de membros.

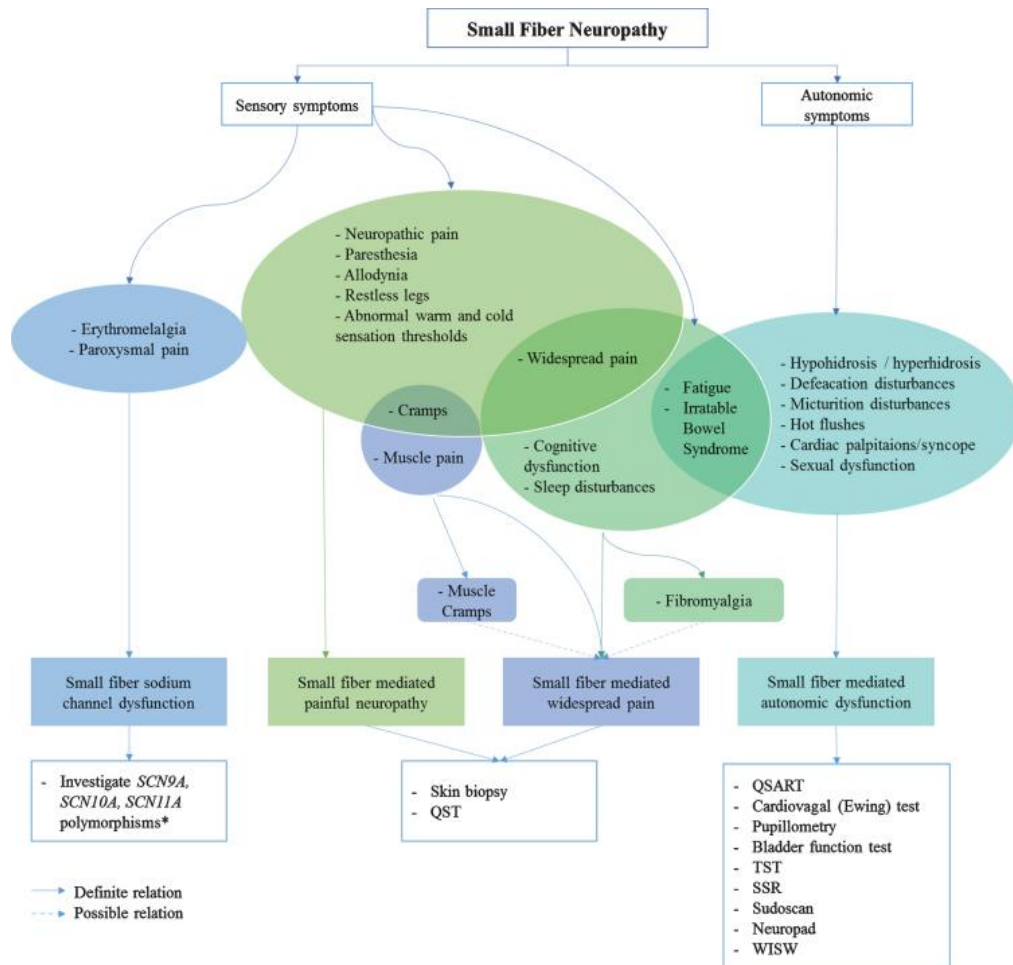
Diagnóstico

As neuropatias periféricas associadas a hiperinsulinemia se manifestam mais comumente nas fibras pequenas, dessa forma o diagnóstico se torna mais difícil e específico. Os sintomas podem ser leves e intermitentes, com formigamentos, dor em queimação e alteração de sensibilidade térmica. Exames como estudos de condução nervosa de superfície ou eletromiografia não são capazes de detectar a neuropatia de fibras pequenas (SFN). O diagnóstico para SFN pode ser feito através de questionários, análise genética, quantificação da densidade da fibra nervosa, testes da função sensorial e autonômica e quantificação das fibras nervosas pequenas (RAASING *et al.*, 2021)

Um dos métodos disponíveis para o diagnóstico é a biópsia de pele, feita pela remoção de fragmentos de 3mm a uma distância de 10 cm acima do maléolo lateral, a amostra retirada é imuno marcada e pode ser analisada no microscópio (OAKLANDER *et al.*, 2019).

O diagnóstico de SFN ainda é desafiador, mas estudos indicam que uma boa recomendação é usar o QST (*Quantitative Sensory Testing*) em conjunto com a análise de biópsia de pele, além da presença de pelo menos dois achados clínicos. Outros estudos sugerem combinar ainda mais exames para garantir o diagnóstico correto, como o QSART (*Quantitative Sudomotor Axon-Reflex Test*), ESC (*Electrochemical Skin Conductance*), LEP (*Laser Evoked Potentials*), CCM (*Corneal Confocal Microscopy*), entre outros (RAASING *et al.*, 2021) (**Figura 10.3**).

Figura 10.3 Estrutura clínica e métodos diagnósticos da neuropatia de pequenas fibras associada à neuropatia diabética



Fonte: Adaptado de RAASING *et al.*, 2021

Além de todos esses exames, é importante se atentar para a história metabólica do paciente, que pode ter resistência insulínica e obesidade, por exemplo, fatores que corroboram para o diagnóstico e para a definição de sua etiologia. Saber a causa do problema contribui para o manejo clínico adequado (KIRTHI *et al.*, 2021).

Manejo Clínico

O manejo clínico da NP, principalmente no contexto da hiperinsulinemia, se dá pela adequação da dieta, pelo tratamento da resistência à insulina e da dor neuropática. O ponto central é a dieta do paciente, que deve conter menos carboidratos e gorduras, menos alimentos pró-inflamatórios, além de fibras e prébióticos para

garantir uma flora intestinal adequada. Além da dieta, o exercício físico também é importante, para que juntos colaborem para a perda de peso (LEAN *et al.*, 2018)

O tratamento da resistência à insulina é feito através de medicamentos como a metformina, pioglitazona, análogos do GLP-1 e inibidores do SGLT2. A metformina é a primeira linha, seu mecanismo de ação envolve inibição da respiração mitocondrial, o que aumenta a relação AMP:ATP/ADP:ATP, com isso a captação de glicose é estimulada e a gliconeogênese é inibida no fígado, melhorando indiretamente a sensibilidade à insulina (RENA *et al.*, 2017). Porém, a metformina pode diminuir os níveis de vitamina B12, o que possibilita piora da neuropatia. Dessa forma, recomenda-se monitorar os

níveis de Vit. B12 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025). A pioglitazona é um agonista do PPAR-gama, que redistribui a gordura visceral para o tecido subcutâneo, reduzindo a lipotoxicidade. Já os agonistas do GLP-1 induzem perda de peso, redução de medicamentos inflamatórios, cardioproteção, redução da lipotoxicidade e do apoptose de células beta-pancreáticas. Os inibidores de SGLT2 diminuem a glicose circulante, portanto, se for um paciente sem hiperglicemia, com apenas hiperinsulinemia, seu uso não se aplica (BRUNTON *et al.*, 2019).

O tratamento sintomático da dor em conjunto com o tratamento metabólico também pode ser feito. A dor neuropática tem como primeira linha de tratamento a duloxetina, a pregabalina, a amitriptilina e a gabapentina. Opióides como tramadol, tapentadol não devem ser usados por causa dos potenciais efeitos adversos. Alguns medicamentos tópicos também podem ser considerados como capsaicina 8% ou lidocaína 5% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

Outros fatores etiológicos associados também devem ser tratados se presentes, como a dislipidemia, por meio de estatinas e fenofibratos, e a hipertensão arterial (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025). Além disso, estudos mostraram que o uso oral de ácido alfa-lipoico (ALA) melhorou os sintomas de alguns pacientes por meio da redução do estresse oxidativo (HSIEH *et al.*, 2023).

Em resumo, o tratamento para neuropatia associada à hiperinsulinemia deve ser baseado em mudanças nos hábitos de vida, no uso de medicamentos que combatem a resistência insulínica e no tratamento da dor neuropática. Além de outras medidas associadas que também objetivam diminuir a inflamação sistêmica, lipotoxicidade, estresse oxidativo e a resistência insulínica para tratar a neuropatia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2025).

CONCLUSÃO

A hiperinsulinemia, mesmo na ausência de hiperglicemia manifesta, pode desencadear alterações metabólicas, inflamatórias e microvasculares que culminam em dano neural. Esses processos integrados favorecem o surgimento de neuropatias periféricas e ampliam o entendimento clássico das neuropatias metabólicas ao evidenciar a hiperinsulinemia como um determinante neurotóxico independente. Intervenções precoces direcionadas à redução da resistência à insulina, incluindo modificações no estilo de vida e abordagens farmacológicas específicas, podem exercer papel essencial na prevenção da progressão para neuropatia diabética estabelecida. Assim, torna-se imperativo intensificar a investigação científica sobre o tema e incorporar o reconhecimento da hiperinsulinemia como fator de risco neural nas práticas clínicas contemporâneas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, v. 48, suplemento 1, p. S252–S265, 2025. DOI: 10.2337/dc25-S012.
- BÖHM, M. *et al.* Antioxidant treatment in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, v. 45, n. 9, p. 1277–1287, 2002.
- BÓNHOFF, G. J.; HERDER, C.; STROM, A. *et al.* Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 1, p. 153–192, 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00107.
- BOUTAGY, N. E. *et al.* Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*, v. 124, p. 11–20, 2016. doi:10.1016/j.biochi.2015.06.020.
- BRIE, A. D. *et al.* Atherosclerosis and Insulin Resistance: Is There a Link Between Them? *Life*, v. 14, n. 1, p. 1–21, 2024. doi:10.3390/biomedicines13061291.
- BRUNTON, L. L. *et al.* Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2019.
- CANI, P. D. *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, 2007. doi:10.2337/db06-1491.
- CHENG, Y. *et al.* How inflammation dictates diabetic peripheral neuropathy: An enlightening review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. doi:10.1111/cns.14477.
- CORKEY, B. E. Banting Lecture 2011: Hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*, v. 61, p. 4–13, 2012. doi:10.2337/db11-1483.
- CORKEY, B. E.; DEENEY, J. T.; MERRINS, M. J. What regulates basal insulin secretion and causes hyperinsulinemia? *Diabetes*, v. 70, n. 10, p. 2174–2182, 2021. DOI: 10.2337/dbi21-0009.
- CUSI, K. *et al.* Insulin resistance differentially affects PI3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *Journal of Clinical Investigation*, v. 105, p. 311–320, 2000. DOI: 10.1172/JCI7535.
- DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 2, 98–107.2011. doi:10.1038/nri2925.
- DYCK, P. J.; KRATZ, K. M.; KARNES, J. L.; *et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, v. 43, p. 817–824, 1993. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.817>.
- EVANS, J. L.; GOLDFINE, I. D. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, v. 49, p. 1–8, 2000. doi:10.2337/diabetes.52.1.1.
- FREEMAN, A. M.; ACEVEDO, L. A.; PENNING, N. Insulin Resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Atualizado em 17 ago. 2023.
- GROTE, C. W.; WRIGHT, D. E. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, p. 581, 2016. DOI: 10.3389/fnins.2016.00581.
- HANEWINCKEL, R.; IKRAM, M. A.; VAN DOORN, P. A. Peripheral neuropathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2016. v. 138, p. 263–282. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X.
- HSIEH, R. Y. *et al.* Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: A meta-analysis and systematic review. *Nutrients*, v. 15, n. 16, p. 3634, 2023. DOI: 10.3390/nu15163634.
- KIM, B.; McLEAN, L. L.; PHILIP, S. S.; FELDMAN, E. L. Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. *Endocrinology*, v. 152, n. 10, p. 3638–3647, 2011. DOI: 10.1210/en.2011-0029.

- KIM, J.-A. *et al.* Role of Lipotoxicity in Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, n. 4, p. 4001–4040, 2012. doi:10.1016/j.hfc.2012.06.012.
- KIM, J.; WEI, Y.; SOWERS, J R. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circulation Research*, v. 102, n. 4, p. 401–414, 2008. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.165472.
- KIRTHI, V. *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 9, n. 1, e002040, 2021. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002040.
- LACOMIS, D. Neuropatia de pequenas fibras. *Muscle & Nerve*, v. 26, n. 2, p. 173-188, ago. 2002. DOI: 10.1002/mus.10181.
- LAMPROU, S *et al.* Microvascular and endothelial dysfunction in prediabetes. *Life*, v. 13, n. 3, p. 644, 2023. DOI: 10.3390/life13030644.
- LEAN, M. E. *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT). *The Lancet*, v. 391, n. 10120, p. 541–551, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- OAKLANDER, A. L.; NOLANO, M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review. *JAMA Neurology*, v. 76, n. 10, p. 1240–1251, 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2917.
- POITOUT, V.; ROBERTSON, R. P. Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, v. 29, p. 351–366, 2008. DOI: 10.1210/er.2007-0023.
- RAASING, L. R. M. *et al.* Current view of diagnosing small fiber neuropathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, v. 8, n. 2, p. 185–207, 2021. DOI: 10.3233/JND-200490.
- RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z.
- SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*, v. 126, n. 1, p. 12–22, 2016. DOI: 10.1172/JCI77812.
- STINO, A M.; SMITH, A G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 8, n. 5, p. 646–655, 3 maio 2017. DOI: 10.1111/jdi.12650.
- SUN, K.; KUSMINSKI, C. M.; SCHERER, P. E. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2094–2101, 2011. DOI: 10.1172/JCI45887.
- VINIK, A. I. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 51, p. 293-321, 1999.

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Índice Remissivo

<i>Alterações Hormonais</i>	33	<i>Modulação Hormonal Personalizada</i>	10
<i>Bioética Médica</i>	10	<i>Neuropatia</i>	87
<i>Diabetes</i>	76, 87	<i>Obesidade</i>	1
<i>Diabetes Mellitus</i>	28, 70	<i>Obesidade Infantil</i>	20
<i>Doença Hepática</i>	55	<i>Oftalmologia</i>	76
<i>Estética</i>	33	<i>Rastreamento</i>	70
<i>Estética Hormonal</i>	10	<i>Redução de Fissura</i>	44
<i>Estilo de Vida</i>	20	<i>Retinopatia</i>	76
<i>Fatores de Risco</i>	20, 28	<i>Saúde Mental</i>	33
<i>Fibrose Cística</i>	70	<i>Saúde Pública</i>	28
<i>Glaucoma</i>	76	<i>Semaglutida</i>	44
<i>Hepatologia</i>	55	<i>Síndrome Metabólica</i>	1
<i>Implicações Endócrinas</i>	55	<i>Transtorno por Uso de Álcool</i>	44
<i>Inflamação</i>	87	<i>Tratamento Farmacológico</i>	1
<i>Insulina</i>	87		