

# ENDOCRINOLOGIA E IMUNOLOGIA

Edição IX

**Organizadores:**

Guilherme Barroso L de Freitas

Arthur V Eigenheer

Caio Henrique C C Guimarães

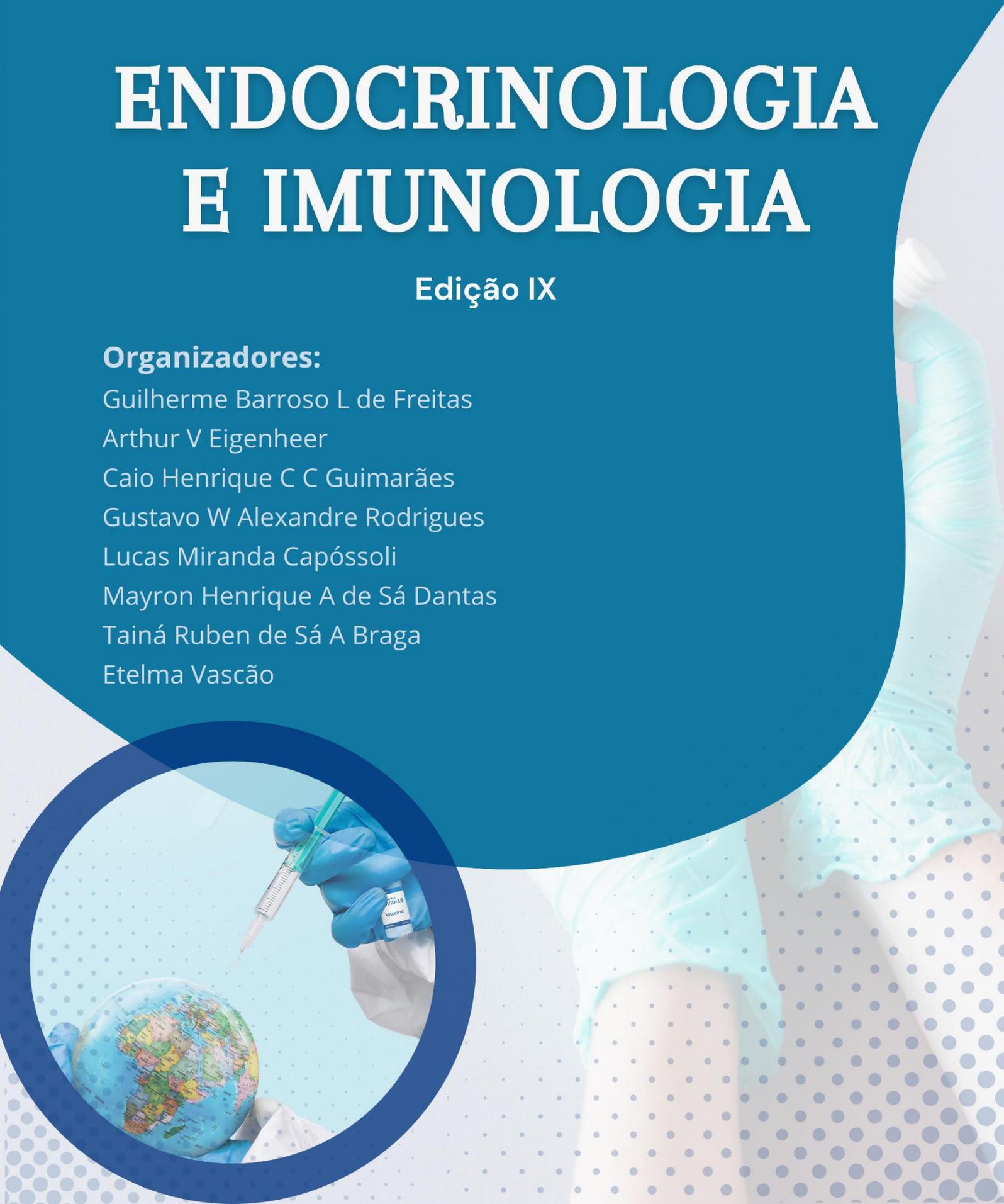
Gustavo W Alexandre Rodrigues

Lucas Miranda Capóssoli

Mayron Henrique A de Sá Dantas

Tainá Ruben de Sá A Braga

Etelma Vascão



# Endocrinologia e Imunologia

## O caminho para compreender as doenças metabólicas, hormonais e autoimunes

**Edição IX**

### **ORGANIZADORES**

Guilherme Barroso Langoni de Freitas  
Arthur De Vasconcelos Eigenheer  
Caio Henrique Carneiro da Cunha Guimarães  
Gustavo Wolfgang Alexandre Rodrigues  
Lucas Miranda Capóssoli  
Mayron Henrique Alves de Sá Dantas  
Tainá Ruben de Sá Albuquerque Braga  
Etelma Vascão



2024 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'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

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

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.  
Endocrinologia e Imunologia/ Guilherme Barroso Langoni de  
Freitas- Irati: Pasteur, 2024.  
1 livro digital; 167 p.; ed. IX; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-126-3

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-126-3>

1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia 4. Tratamento Farmacológico  
I. Título.

CDD 610

CDU 601/618

# Prefácio

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

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



# Sumário

Capítulo 1	
AVANÇOS E PERSPECTIVAS DOS MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE .....	1
Capítulo 2	
AS PRINCIPAIS CORRELAÇÕES ETIOPATOGÊNICAS ENTRE A DIABETES MELLITUS E A DOENÇA PERIODONTAL .....	8
Capítulo 3	
DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA ABORDAGEM CLÍNICA .....	15
Capítulo 4	
DIABETES TIPO MODY: ASPECTOS GERAIS E ABORDAGENS CLÍNICAS .....	23
Capítulo 5	
HIPOTIREOIDISMO .....	32
Capítulo 6	
ABORDAGEM MULTIFATORIAL DA DIABETES MELLITUS TIPO II .....	39
Capítulo 7	
DERMATITE FOTOALÉRGICA .....	47
Capítulo 8	
ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E IMPACTOS NA INFÂNCIA .....	54
Capítulo 9	
CÂNCER RELACIONADO A PROBLEMAS NA TIREOIDE: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE .....	63
Capítulo 10	
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS .....	76
Capítulo 11	
RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS .....	84
Capítulo 12	
DOENÇA DE CUSHING: FISIOPATOLOGIA, SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....	90

# Sumário

Capítulo 13	
HIPOPARATIREOIDISMO .....	96
Capítulo 14	
RELAÇÃO ENTRE O SISTEMA IMUNE ENDÓCRINO COM DESENVOLVIMENTO DA TIREOIDE DE HASHIMOTO .....	102
Capítulo 15	
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	108
Capítulo 16	
RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA: UMA ABORDAGEM DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO .....	117
Capítulo 17	
DOENÇA DE ADDISON AUTOIMUNE: PRINCIPAIS ASPECTOS ENDÓCRINOS E IMUNOLÓGICOS .....	127
Capítulo 18	
FISIOPATOLOGIA DO DIABETES TIPO 2: PATOGÊNESE DO PÂNCREAS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA .....	133
Capítulo 19	
OFTALMOPATIA DE GRAVES: BASES ENDOCRINOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS DA DOENÇA OCULAR AUTOIMUNE .....	140
Capítulo 20	
CARACTERIZAÇÃO DOS CÂNCERES RELACIONADOS A PROBLEMAS DE TIREÓIDE .....	149
Capítulo 21	
SÍNDROME DE KLINEFELTER: UM RELATO DE CASO.....	155

# Capítulo 1

## AVANÇOS E PERSPECTIVAS DOS MEDICAMENTOS ANTIOBESIDADE

LUCAS MIRANDA CAPÓSSOLI<sup>1</sup>  
KAIO SANTANA ANAEL DA CONCEIÇÃO<sup>1</sup>  
JOÃO CARLOS RAMOS-DIAS<sup>2</sup>

1. Discente - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)
2. Docente - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

*Palavras-chave:* Medicamentos antiobesidade; Obesidade; Manejo da obesidade

## INTRODUÇÃO

Segunda a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como uma doença complexa e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo ocasionar impactos negativos na saúde (WHO, 2021). Seu diagnóstico em adultos é atribuído a valores de Índice de Massa Corporal (IMC) superiores a 30kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2021). Já para jovens com idade entre cinco e 19 anos, o diagnóstico é determinado com base em valores de IMC que excedem dois desvios padrão da média para a respectiva idade e sexo (WHO, 2021).

Um grande estudo publicado em 2024 revelou que, em 2022, mais de um bilhão de pessoas no mundo apresentavam obesidade, superando as projeções da *World Obesity Federation*, que indicavam que esse marco somente seria alcançado em 2030 (NCD-RISC, 2024; WOF, 2022). Isso significa que, uma em cada oito pessoas no mundo está obesa, totalizando cerca de 878 milhões de adultos, dos quais aproximadamente 504 milhões são mulheres e 374 milhões são homens, além de 160 milhões de crianças e adolescentes afetados, incluindo aproximadamente 65 milhões de meninas e 95 milhões de meninos (NCD-RISC, 2024). Estima-se que no Brasil 20,3% da população adulta possua essa condição (VIGITEL, 2020).

A obesidade representa um dos principais fatores de risco para diversas comorbidades, tais como: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HA), doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), dislipidemia, algumas formas de câncer, dentre outras condições (WHO, 2021). Dessa forma, essa doença pode resultar em uma redução de cinco a 20 anos na expectativa de vida dessas pessoas (MULLER, 2022).

Com o crescente aumento da prevalência global da obesidade e uma expectativa de crescimento ainda maior nos próximos anos, tem-se notado um avanço significativo nos estudos relacionados aos medicamentos antiobesidade (MULLER, 2022; WHO, 2021). Assim, o presente trabalho de revisão tem como objetivo analisar as perspectivas e os avanços dos medicamentos antiobesidade na literatura atual.

## MÉTODO

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura a respeito dos medicamentos antiobesidade, conduzida no período de março a maio de 2024 por meio de pesquisas efetuadas nas seguintes bases de dados científicas: Google Scholar, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Scopus, *Web of Science* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: “obesidade”, “medicamentos antiobesidade” e “avanços”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2010 a 2024, com maior foco para artigos de 2020 a 2024; que abordavam as temáticas propostas pela pesquisa e disponibilizados na íntegra. Foram incluídos artigos científicos, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e relatórios oficiais.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo; que não abordavam diretamente a proposta estudada; ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura minuciosa para a compilação dos dados e, após isso, organizados de forma a fornecer uma síntese clara e abrangente de cada estudo. A análise foi realizada de forma qualitativa e os resultados estão apresentados em forma descritiva. Ao final obtivemos uma

amostra de 17 referências consideradas pertinentes para confecção do presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, a estratégia mais efetiva na redução de peso é a cirurgia bariátrica, que proporciona uma perda ponderal média de 30%, além de resultar em uma queda de 30% na mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares e de 23% em casos de câncer (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Entretanto, devido à elevada prevalência de obesidade na população, a cirurgia é incapaz de suprir tal demanda, havendo, portanto, critérios específicos para sua realização (MULLER, 2022). No Brasil, a cirurgia bariátrica é recomendada para indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, que apresentem um IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, ou  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> se acompanhado de pelo menos uma comorbidade grave relacionada à obesidade. Além disso é necessário um registro médico atestando a persistente dificuldade do paciente em emagrecer ou manter a perda de peso, mesmo após intervenções médicas não farmacológicas e farmacológicas ao longo de um período mínimo de dois anos (ABESO, 2016).

O uso de medicamentos antiobesidade tem ganho notável destaque na atualidade, sendo indicado geralmente para pessoas com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Porém, também podem ser utilizados em casos de IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, associado a algum agravo à saúde, como DM2, HA, hiperlipidemia, gota, apneia obstrutiva do sono e outros; ou em situações em que as mudanças de hábitos de vida tiveram resultados insatisfatórios na redução ponderal (ABESO, 2016). Alcançar uma perda de peso total de 5% em um período de três a seis meses, com uma redução de pelo menos 1% do peso corporal por mês, caracteriza a eficácia de uma intervenção terapêutica (ABESO, 2010).

Ao longo dos anos, diversos medicamentos antiobesidade foram retirados do mercado (MULLER, 2022). Isso foi atribuído à falta de segurança e tolerabilidade a longo prazo, assim como efeitos adversos significativos incluindo riscos cardiovasculares, câncer, abuso, dependência e suicídio; e ainda a incapacidade de alcançar redução ponderal desejada (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022). Exemplos desses fármacos são a Fenfluramina - classe dos anticonvulsivantes que inibe a recaptação e estimula a liberação de serotonina, aprovada em 1996, mas retirada no mesmo ano por conta de efeitos adversos; a Lorcaserina, um agonista do receptor serotoninérgico aprovada em 2012, mas retirada em 2020 devido aumento de risco oncológico; a Sibutramina, uma droga inibidora de recaptação de serotonina e noradrenalina, aprovada em 1997, mas retirada em 2010 pela FDA devido acréscimo de risco cardiovascular (MULLER, 2022; TCHANG, 2021). Vale ressaltar que no Brasil a Sibutramina foi retirada do mercado em 2011, mas por ser considerada segura em pessoas sem doença cardiovascular, voltou a ser comercializada em 2014, com a necessidade de um receituário especial (receituário azul categoria B2), mais a assinatura de um termo de responsabilidade em três vias (uma do paciente, uma da farmácia e outra do médico prescritor) (ABESO, 2016; DUARTE, 2020; MARCON, 2022).

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova os seguintes medicamentos antiobesidade: Liraglutida 3 mg (Saxenda®), Fentermina, Fentermina-Topiramato (Qsymia®), Orlistate (Xenical®), Semaglutida 2,4mg (Wegovy®), Setmelanotida (IMCIVREE®), Naltrexona-Bupropiona (Contrave®) e Tirzepatida (Zepbound®) (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

Já os medicamentos antiobesidade aprovados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na atualidade, são a Sibutramina (Biomag®, Redulip®, Sibus®, dentre outros), Orlistate (Xenical® e Lipi-block®), Liraglutida 3mg (Saxenda®), Naltrexona-Bupropiona (Contrave®) e Semaglutida 2,4 mg (Wegovy®), este último ainda não disponível no mercado (ABESO 2016; BRASIL, 2023; COUTINHO, 2024; MARCON, 2022).

A maioria desses fármacos levam a uma redução ponderal média de 3 a 7%, enquanto outros podem chegar em média de 15% (Semaglutida 2,4 mg) ou mais (Tirzepatida) (BESHIR, 2023; MULLER, 2022; SON, 2020). Dessa forma, ainda demonstram eficácia reduzida quando comparados com a cirurgia bariátrica (MULLER, 2022). Também devemos destacar que, embora eficazes, ainda há preocupações quanto ao uso desses medicamentos devido a potenciais efeitos colaterais, baixa eficácia em longo prazo e custo elevado (ASHOUR, 2023; BESHIR, 2023).

Além dos medicamentos globalmente aprovados mencionados anteriormente, muitas vezes são utilizados outros fármacos para o tratamento da obesidade de maneira *off-label* (ABESO, 2016; BESHIR, 2023). Isso inclui medicamentos usualmente prescritos para controlar o diabetes, como a metformina, a zonisamida; os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT-2) e alguns agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) (BESHIR, 2023; TCHANG, 2021). Exemplo deste último é Semaglutida 1mg (Ozempic®), o qual ganhou destaque nas mídias recentemente devido a sua capacidade de perda ponderal e pela diminuição do risco cardiovascular em pacientes com DM2 (BESHIR, 2023).

Os medicamentos antiobesidade podem agir através de vias centrais ou periféricas, ou

até mesmo em ambas (MULLER, 2022). A Fentermina é uma amina simpaticomimética que amplifica a liberação de noradrenalina, e foi aprovada para uso a curto prazo em 1959 pela FDA, sendo um dos fármacos antiobesidade mais antigos (BESHIR, 2023; TCHANG, 2021). A perda ponderal média após 28 semanas de tratamento foi de 4,4% (TCHANG, 2021). Possui como efeitos colaterais: cefaleia, náuseas, taquicardia, aumento de pressão arterial, insônia, vertigem, ansiedade e alterações intestinais (BESHIR, 2023).

O Orlistate é um inibidor de lipases estomacais, intestinais e pancreática, sendo outorgado para uso em longo prazo pela FDA em 1999 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). Após seis e 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de 5 a 6% e de 9 a 10% do peso total, respectivamente (MULLER, 2022). Como efeitos colaterais pode haver incontinência fecal, necessidade de urgência para evacuação, desconforto e dor abdominal, esteatorreia, evacuação oleosa e vazamento retal (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

A utilização combinada de Fentermina-Topiramato para a obesidade foi aprovada pela FDA em 2012 com o objetivo de controle ponderal por tempo prolongado (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). O Topiramato é um anticonvulsivante que atua como um modulador do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Após seis meses de tratamento, houve uma redução do peso total de 9%, enquanto após 12 meses a diminuição foi de 10 a 11% (MULLER, 2022). Os efeitos colaterais associados a este medicamento englobam cefaleia, fadiga, náuseas, taquicardia, aumento de pressão arterial, insônia, vertigem, dificuldade de concentração, disgeusia, ansiedade e alterações intestinais (BESHIR, 2023; MULLER

2022; TCHANG, 2021). Este medicamento não é recomendado em pacientes com HA não controlada (CHAKHTOURA, 2023).

A FDA aprovou o emprego de Liraglutida 3mg para uso em longo prazo nos adultos obesos em 2014, e para jovens de 12 a 17 anos em 2020 (MULLER, 2022; TCHANG, 2021). Este foi o primeiro fármaco da classe de agonistas do receptor GLP-1, originalmente desenvolvidos para o tratamento de diabetes, aprovado pela agência para o combate à obesidade (MULLER, 2022). A redução ponderal média após seis e 12 meses de tratamento foi de 7 a 8% (MULLER, 2022). Os principais efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, diarreia e constipação (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A combinação Naltrexona-Bupropiona foi aprovada para uso prolongado pelo FDA em 2014 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). A Naltrexona é um antagonista opioide, já a bupropiona é um antidepressivo pertencente a classe dos inibidores de recaptção de noradrenalina e dopamina (BESHIR, 2023; MULLER, 2022). Seu uso está relacionado com uma perda ponderal média de 4 a 5% após seis meses e de 5 a 6% após 12 meses de tratamento (MULLER, 2022). Possíveis efeitos colaterais são: aumento de pressão arterial, náuseas, vômitos, alterações gastrointestinais, xerostomia, vertigem e insônia (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A Sibutramina provoca a inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, estando associada a uma perda ponderal média de 5 a 10% (MARCON, 2022). É contraindicada caso o paciente possua diabetes associado a um fator de risco cardiovascular, ou possua alguma doença cardiovascular estabelecida (ABESO, 2016).

Está associada a possíveis aumentos na frequência cardíaca e pressão arterial (ABESO, 2016).

O Setmelanotide é um agonista do receptor de melanocortina 4 (MC4) aprovado pela FDA em 2020 (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). Este medicamento é utilizado em casos de obesidade devido a síndromes monogênicas, como na deficiência no gene receptor da leptina (LEPR), pró-opiomelanocortina (POMC) ou pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1) (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021). A redução ponderal média após tratamento com Setmelanotide varia conforme a síndrome que o indivíduo possui, podendo chegar a uma redução  $\geq 10\%$  (MULLER, 2022). Possíveis efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, alterações gastrointestinais, reações no local da injeção e hiperpigmentação (CHAKHTOURA, 2023; TCHANG, 2021).

O uso de Semaglutida 2,4mg para indivíduos com obesidade que têm pelo menos uma circunstância associada ao peso (DM2, hipercolesterolemia ou HA), foi admitido pela FDA em 2021 e pela ANVISA em 2023 para uso em longo prazo (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021). É o segundo representante da classe dos agonistas do receptor GLP-1 aprovado pelas agências (MULLER, 2022). Este é um dos medicamentos antiobesidade mais recentemente aprovados, reduzindo em média de 11 a 12% do peso total em seis meses, além de 15% após 68 semanas de tratamento (MULLER, 2022). Os principais efeitos colaterais são cefaleia, náusea, vômito, diarreia e constipação (CHAKHTOURA, 2023; MULLER, 2022; TCHANG, 2021).

A Tirzepatida é uma dupla agonista dos receptores GLP-1 e peptídeo inibidor gástrico (GIP), sendo aprovada pela FDA em 2022 para

uso no diabetes, e em 2023 para a obesidade (BESHIR, 2023; CHAKHTOURA, 2023). Em testes com uso de dose máxima de 15mg, a Tirzepatida alcançou uma redução de aproximadamente 23% do peso total (CHAKHTOURA, 2023). Como efeitos adversos temos cefaleia, náusea, vômito, diarreia, constipação e dor abdominal (CHAKHTOURA, 2023).

Medicamentos antiobesidade mais seguros e eficazes estão em desenvolvimento (BESHIR, 2023). Podemos citar a Retatrutida, um triplo agonista dos receptores GIP, GLP-1 e glucagon; o Orforglipron, um fármaco inovador por se tratar de um agonista do receptor GLP-1 utilizado via oral que apresentou resultados importantes quanto à perda de peso em fase de teste; a Survodutida, um agonista duplo de GLP-1 e glucagon, atualmente em fase 2, a qual tem demonstrado uma perda ponderal média de 15% em 46 semanas com potencial impacto na redução de gordura hepática; e o Beiglutide, um agonista do receptor GLP-1 com 100% de homologia com o GLP-1 humano (BESHIR,

2023; ROUX, 2024). Além disso, terapias celulares e gênicas também estão sendo estudadas para o tratamento da obesidade (BESHIR, 2023).

## CONCLUSÃO

O enorme crescimento da obesidade no mundo é uma realidade avassaladora, superando as projeções futuras e se manifestando no presente de forma alarmante. Este cenário tem gerado grande interesse sobre os medicamentos antiobesidade, enfatizando a necessidade de avanços relativos a esses fármacos. Entretanto, o desequilíbrio entre uma perda de peso satisfatória e a limitada eficácia e tolerabilidade em longo prazo da maioria desses medicamentos torna o desenvolvimento de novos fármacos antiobesidade ainda um grande desafio. Com os significativos avanços nesta área nos últimos anos e com importantes pesquisas e testes em curso, é possível que a eficácia desses medicamentos possa, eventualmente, superar a da cirurgia bariátrica em um futuro próximo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento Farmacológico da obesidade e do sobrepeso. Posicionamento Oficial da ABESO/SBEM. ABESO, 2010. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Atualizacao-das-Diretrizes.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2024.

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 4ª edição. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2024.

ASHOUR, M.M. *et al.* Anti-Obesity Drug Delivery Systems: Recent Progress and Challenges. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 11, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15112635.

BESHIR, S.A. *et al.* A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 31, n. 10, 2023. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101757.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Medicamento nº 837. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorio\\_837\\_liraglutida\\_obesidade.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorio_837_liraglutida_obesidade.pdf). Acesso em: 07 de abr. 2024.

CHAKHTOURA, M. *et al.* Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *The Lancet*, v. 58, 2023. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.

COUTINHO, W. & HALPERN, B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetology Metabolic Syndrome*, v. 16, n. 6, 2024. doi: 10.1186/s13098-023-01233-4.

DUARTE, A.P. *et al.* Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. *International Journal of Health Management Review*, v. 6, n. 2, 2020. doi: 10.37497/ijhmreview.v6i2.210.

MARCON, G.M. & SANCHES, A.C. & VIRTUOSO, S. Atualizações sobre os medicamentos da Diretriz Brasileira de Obesidade: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i4.27139.

MULLER, T.D. *et al.* Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 3, p. 201-223, 2022. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8.

NCD-RISC. Ncd Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, v. 403, n. 10431, p. 1027-1050, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.

ROUX, P.C. *et al.* Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *The Lancet*, v. 12, n. 3, p. 162-173, 2024. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.

SON, J.W. & KIM, S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 44, n. 6, p. 802-818, 2020. doi: 10.4093/dmj.2020.0258.

TCHANG, B.G. *et al.* Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Endotext*, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>. Acesso em: 07 de abr. 2024.

VIGITEL. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco-1-2.pdf](https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco-1-2.pdf). Acesso em: 04 de abr. 2024.

WHO. World Health Organization. Draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including targets. WHO Discussion Paper, 2021. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821.pdf>. Acesso em: 03 de abr. 2024.

WOF. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2022. WOF, 2022. Disponível em: [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World\\_Obesity\\_Atlas\\_2022.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf). Acesso em: 03 de abr. 2024.

## Capítulo 2

# AS PRINCIPAIS CORRELAÇÕES ETIOPATOGÊNICAS ENTRE A DIABETES MELLITUS E A DOENÇA PERIODONTAL

**LUIS FELIPE REBOUÇAS LEITE<sup>1</sup>**  
**HERBET ALMEIDA MAGALHÃES FILHO<sup>1</sup>**  
**OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO<sup>2</sup>**

- 1: Discente – Medicina da Universidade Christus (UNICHRISTUS)
- 2: Docente – Medicina da Universidade Christus (UNICHRISTUS)

*Palavras-chave: Doença periodontal; Diabetes mellitus*

## INTRODUÇÃO

No contexto do tema escolhido é de extrema importância, salientar sobre as características tanto da Doença Periodontal quanto das particularidades da Diabetes mellitus em seu quadro de descompensação dos níveis de glicose no sangue dos indivíduos, os quais são acometidos por essa enfermidade nefasta, visando posteriormente correlacionar os principais pontos que podem interligar as duas doenças. Com efeito, é verídico exaltar que a Doença Periodontal, principalmente no que tange a periodontite em si, caracteriza-se pela destruição e inflamação dos tecidos que fornecem suporte dentário, incluindo, dessa maneira, o ligamento periodontal e o osso alveolar daquela região. Ademais, como afirma Nascimento, “Embora a inflamação periodontal supostamente seja desencadeada por bactérias, a maioria dos danos é consequência de uma resposta desproporcional e desequilibrada da hospedeira à presença do biofilme em correlação com o sistema imunológico” (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Por conseguinte, a doença periodontal pode comprometer drasticamente o estado sadio da estrutura dentária, essencialmente, pela perda da sustentação promovida pelo ligamento periodontal, acarretando, portanto, na perda da dentição, incapacidade no que tange ao processo mastigatório e má nutrição.

Efetivamente, como é evidenciado na pesquisa feita por Nascimento, a Doença Periodontal no estado grave é a sexta doença do tipo crônica mais prevalente, apresentando taxas progressivas de incidência em razão ao aumento da longevidade e, também, devido ao aumento de dentes retidos ao longo da vida (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Outrossim, segundo BOTERO *et al.* (2015), a gengivite foi detectada em 35% dos jovens latino-americanos e apresentou as maiores frequências na Colômbia

(77%) e Bolívia (73%) e a menor frequência no México (23%).

Já em outra circunstância, a doença Diabetes Mellitus é ocasionada por uma deficiência no que tange a secreção de insulina pelas Ilhotas de Langerhans localizadas no pâncreas, acarretando acessos hiperglicemiantes, pois se não há insulina o organismo encontra dificuldades de inserir o carboidrato no interior das células. Acerca dessa lógica adversa, como averiguou SANTOS *et al.* (2017), “Várias alterações sistêmicas estão relacionadas ao Diabetes, como alterações microvasculares e macrovasculares, diminuição do número de leucócitos polimorfonuclear, retinopatia, nefropatia, neuropatia e alterações no processo cicatricial”.

Sob essa perspectiva, ao analisar a pesquisa de Santos, foi possível analisar que a Diabetes é uma das doenças que mais acomete o globo, tendo alta taxa de incidência, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), no ano de 2013 cerca de 382 milhões de indivíduos eram portadores dessa enfermidade, essa organização afirma que esse número poderá aumentar para 592 milhões de pessoas em 2035, demonstrando, assim, que é preciso haver um alto grau de cuidado no que concerne a esse enfermo (SANTOS *et al.*, 2017). Além disto, é verificado no artigo exposto por Nascimento, a Diabetes intrinsecamente ligada ao surgimento de indivíduos com sobrepeso e obesidade, constando, também, em sua pesquisa que em torno de 80% da população que possua diabetes poderão vir a óbito devido às complicações da doença (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Portanto, essa temática tem sido alvo de diversos estudos nos últimos anos devido a sua pertinência onde vemos um cenário de aumento do número de diabéticos. Sob essa perspectiva, tais pesquisas apontam a existência de relações extremamente fortes entre as duas patologias. Nesse tocante, é válido ressaltar que segundo a

exemplificação de Li, com o controle glicêmico inapropriado o paciente aumenta o nível de susceptibilidade de contrair a Doença Periodontal, principalmente quando o indivíduo possui Diabetes (LI *et al.*, 2015). Ademais, é afirmado, também, que tal processo inflamatório no tecido periodontal pode ser cessado ou amenizado se a glicemia for controlada adequadamente, reduzindo o progresso patológico.

O presente estudo teve como objetivo acentuar as principais correlações entre a Doença Periodontal e a Diabetes Mellitus, visando, principalmente, aperfeiçoar o conhecimento acerca delas, devido ao aumento da recorrência dessa associação patológica.

## MÉTODOS

O artigo em questão proposto pela disciplina de metodologia teve como pilar de pesquisa a base de dados do PubMed para ampliar o campo de procura referente ao tema “As principais correlações etiopatogênicas entre a Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal: Uma Revisão de Literatura”. Utilizando as palavras-chaves “Diabetes Mellitus” e “*Periodontal disease*” foi possível a base de dados fornecer um número total de 2843 artigos que envolviam as duas doenças referidas. Acerca dessa lógica foram adicionados alguns critérios de inclusão para filtrar a enorme abrangência de estudos visando uma perspectiva mais direta para a realização deste artigo.

Efetivamente, para uma análise mais direta dos estudos foi utilizado primeiramente o critério de inclusão “humanos” que engloba, somente, pesquisas efetuadas em humanos, reduzindo, portanto, o número de 2843 para 2436 artigos. Além disso, o filtro “5 anos” foi adicionado com o escopo de uma maior precisão nos resultados, restringindo de certo modo o fornecimento de dados e por conseguinte minimizando e apurando um valor de 612 materiais

para a observação. Ademais, o critério “texto completo” foi incluído reduzindo o número de 612 para 541 pesquisas. Outrossim, para concluir a primeira parte das normas de inclusão foi inserido a opção “revisão sistemática”, com o objetivo de conseguir estudos mais confiáveis e renomados no que concerne às relações entre a Doença Periodontal e a Diabetes Mellitus, diminuindo, dessa forma, o total de estudos, resultando em 42 artigos.

Para a realização desse trabalho foram escolhidos artigos que tivessem como objetivo primordial a associação da doença periodontal com a diabetes mellitus tipo 2, principalmente, no que concerne ao quadro de descompensação desse enfermo o qual pode agravar por completo a primeira doença citada. Ademais, as pesquisas selecionadas tinham como foco o tratamento dos níveis glicêmicos dos pacientes com o escopo de controlar a diabetes e por conseguinte a doença periodontal, gerando, portanto, um efeito mútuo.

Portanto, 6 artigos foram devidamente escolhidos dentre os 42, os outros 36 artigos não se adequaram corretamente na pesquisa, pois alguns tinham como métodos de tratamentos as intervenções cirúrgicas, já outros estudos eram voltados apenas para o tratamento da diabetes em gestantes, além disso foram encontradas pesquisas que abordavam somente a temática da doença periodontal, o que levou ao descarte de tais artigos por não engajar a associação das duas enfermidades.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os estudos prospectivos incluídos nesta revisão sistemática relataram associações positivas entre altos níveis de glicose e início e progressão da periodontite. A grande maioria dos artigos selecionados mostraram um aumento de 86% no risco de incidência ou progressão de ter periodontite entre diabetes mal

controlada em comparação com não-diabéticos ou diabéticos bem controlados. Ademais, a singularidade desta revisão foi feita a partir da ideia de juntar o efeito da diabetes na periodontite usando apenas estudos prospectivos longitudinais para afirmar a temporalidade os efeitos, levando em consideração, também, que a estimativa deve ser interpretada com cautela, devido aos aspectos metodológicos dos estudos incluídos na revisão, os quais podem conter algum tipo de viés, como viés de seleção (como o critério definido pelos autores para determinar a presença de periodontite), viés de informação e viés de confundimento. Portanto, conclui-se que as evidências sobre a associação entre diabetes e periodontite que se originaram de grandes estudos com amostras representativas são escassas (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Uma das limitações encontradas nos estudos é o critério definido para determinar a presença da doença periodontal, pois, apesar do exame clínico para detectar o nível de fixação ser a medida padrão-ouro para detectar a progressão da periodontite, metade dos estudos incluídos utilizaram o Índice Periodontal Comunitário (IPC), que é baseado na profundidade de sondagem de bolso. Contudo, apesar do exame clínico que detecta o nível da doença periodontal seja preferível, o único estudo que utilizou essa técnica para avaliar a periodontite não foi capaz de encontrar uma associação entre diabetes e destruição periodontal (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Apesar dos possíveis vieses encontrados nas demais revisões de literatura, a meta-análise de estudos observacionais é um método válido para avaliação de dados, pois ajuda a identificar razões de variabilidade nos resultados entre os estudos e identificar áreas em necessidade de uma maior exploração. Ademais, uma publicação anterior demonstrou que meta-análises de estudos observacionais geralmente apresentam

estimativas de efeitos comparáveis decorrente da meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Em outros artigos, as informações sobre o estado de diabetes dos pacientes incluídos nesta revisão foram obtidas usando vários métodos: auto-relato, exames de sangue laboratoriais e registros médicos enquanto Falk *et al* não esclareceu a fonte da informação. Dados de exames laboratoriais (por exemplo, teste de hemoglobina glicada, glicose oral teste de tolerância, teste de glicemia de jejum) ou de registros contendo informações baseadas em testes de diagnóstico para esta doença fornecem dados mais confiáveis do que o auto-relato, pois, este pode incluir um viés de informação. Outro ponto a ser considerado é que alguns estudos incluíram pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. No entanto, a literatura mostra que o diabetes tipo 1 tem efeito mais severo sobre os tecidos. Assim, é inapropriado colocar os 2 tipos de diabetes no mesmo grupo. Além disso, os grupos foram alocados em grupos de acordo com seus níveis de glicose no sangue, sendo acompanhados durante 30 semanas, no entanto, foi considerado um período muito curto, porque para a *American Association of Endodontists* é necessário realizar uma avaliação clínica e radiográfica por um período de 4 a 5 anos. Ademais, alguns outros possíveis fatores que não foram mencionados no artigo podem ter afetado o resultado, como a coexistência de outras doenças sistêmicas e tabagismo. (NASCIMENTO *et al.*, 2018 e MACHADO *et al.*, 2017).

Diante disso, a combinação de dados desses estudos em uma meta-análise resulta em uma estimativa mais confiável da associação entre diabetes e periodontite do que a estimativa de qualquer um destes estudos sozinhos. É biologicamente plausível ligar a diabetes à periodontite início e progressão. Leucócitos polimorfonucleares (PMNs), que fazem parte dos fatores

patogênicos da doença periodontal, quando permanecem em tecidos após um insulto resulta em dano tecidual extenso, e estão relacionados à progressão mais rápida de doenças inflamatórias crônicas em geral. Em vista disso, a formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) resultam em destruição tecidual. A inflamação prolongada induz altas proporções de células apoptóticas, resultando em periodontite. Além disso, como os fibroblastos vão em apoptose pela ação de AGEs e citocinas pró-inflamatórias, a cicatrização dos tecidos periodontais é comprometida. Ao mesmo tempo, a diabetes mellitus mal controlada é conhecida pela alta formação de espécies reativas de oxigênio, mesmo em células não estimuladas, que podem diretamente lesionar estruturas vitais e causar necrose celular ou apoptose em tecidos conectivos e ósseos.

Este fenótipo hiper responsivo das células da doença diabetes podem ser revertidas com o receptor farmacológico AGE bloqueio ou pela redução do número de receptores AGEs ligantes por meio do controle da hiperglicemia. Além disso, diabetes pode causar alterações patológicas microvasculares na gengiva, que por sua vez leva ao aumento da periodontite. Assim, sugere-se que a hiperglicemia não controlada pode explicar a hemorragia gengival exacerbada (NASCIMENTO *et al.*, 2018 e BOTERO *et al.* 2017).

Dois exames foram incluídos nesta revisão. A radiografia panorâmica foi a mais utilizada e teve como objetivo determinar a prevalência de periodontite. Entretanto, alguns autores não especificaram o método radiográfico utilizado.

De acordo com Teshome, a Diabetes mellitus descontrolada tem efeitos adversos na saúde do periodonto, que por sua vez, tem um efeito deletério sobre o nível glicêmico do paciente diabético do tipo 2 (TESHOME *et al.*, 2017). A fisiopatologia desse efeito está associada com

resposta alterada do hospedeiro, inflamação e insulina resistência. Nessa meta-análise, foram analisados dados de sete ensaios clínicos randomizados, com o objetivo de avaliar se a terapia periodontal teve influência no controle glicêmico em pacientes com Diabetes do tipo 2 e periodontite. Além disso, os artigos incluídos compreendiam um total de 940 pacientes (473 pacientes na intervenção e 467 pacientes no grupo controle). Afirmando que tais números podem ser considerados uma grande amostra, inclusive maior do que outros estudos realizados. Porém, alguns pesquisadores, das demais revisões de literatura, relataram que a terapia periodontal não tem efeito sobre o controle glicêmico, além de seu efeito sobre a saúde. Porém, de acordo com o Botero, 10 de 12 artigos de revisões sistemáticas de meta-análises afirmam que o tratamento da doença periodontal não-cirúrgico pode ajudar a controlar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (BOTERO *et al.* 2016) os quais, possuíam como objetivo principal o tratamento não-cirúrgico, utilizando os meios mais naturais possíveis, como a higienização oral, na tentativa de reverter o máximo possível da patologia.

Dentre os artigos escolhidos para o desenvolvimento desta revisão de literatura, alguns relataram, também, sobre a influência do tratamento da Doença Periodontal na Diabetes. De acordo com Hasuike, o efeito do tratamento periodontal nos desfechos da Diabetes dos pontos de vista do tamanho do efeito e do rigor de evidência, podemos concluir que existe um efeito significativo do tratamento periodontal na melhora da Hemoglobina Glicada em pacientes com diabetes, embora o tamanho do efeito seja extremamente pequeno (HASUIKE *et al.*, 2017). Outros estudos relataram que em pacientes com diabetes do tipo 2 e periodontite crônica e avançada não houve controle glicêmico sem tratamento cirúrgico. Tais estudos relataram ser

de alta qualidade e com pouco risco de viés por terem usado o AMSTAR - Avaliação da Qualidade Metodológica de Revisões Sistemáticas. De acordo com o Botero a alta qualidade sistemática dessa ferramenta ajuda o leitor a avaliar componentes críticos que uma revisão sistemática deve incluir, com a finalidade de interpretar adequadamente os resultados e suas implicações (BOTERO *et al.*, 2017).

Diante disso, 3 dos 7 artigos escolhidos para essa revisão afirmam que “Condições inflamatórias persistentes associadas ao diabetes mellitus aumentam significativamente a atividade pró-inflamatória e infiltração de PMN em locais infectados”. Sugere-se que quando indivíduos com inflamação sistêmica são expostos de novo a uma infecção bacteriana, a resposta imune parece mais exagerada. Assim, é possível extrapolar que a exposição recorrente a bactérias periodontopatogênicas por indivíduos com diabetes mellitus não controlada levará ou adiantará a destruição dos tecidos periodontais.

Em conjunto, nossos achados mostram que a diabetes está associada com o aumento do risco de início e progressão da periodontite (NASCIMENTO *et al.* 2018; HASUIKE *et al.* 2017 e TESHOME *et al.*, 2017).

## CONCLUSÃO

A combinação dos dados dos artigos selecionados permite uma estimativa confiável das correlações entre diabetes e doença periodontal, mais do que qualquer estudo individual. No diabetes, fatores imunológicos foram analisados, incluindo o aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF), dificuldades na cicatrização dos tecidos envolvidos e a apoptose de células regenerativas, que interferem diretamente no surgimento e progressão da doença periodontal. Esses achados destacam a complexa interação entre as duas condições e ressaltam a importância de estratégias de gerenciamento integrado para melhorar os resultados clínicos em pacientes com ambas as doenças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOTERO, J. E.; RODRIGUEZ, C.; AGUDELO-SUAREZ, A. A. Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: an umbrella review. *Australian dental journal*, v. 61, n. 2, p. 134-148, 2016. DOI: 10.1111/adj.12413.

BOTERO, Javier E. *et al.* Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontology* 2000, v. 67, n. 1, p. 34-57, 2015. DOI: 10.1111/prd.12072.

HASUIKE, Akira *et al.* Systematic review and assessment of systematic reviews examining the effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with diabetes. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, v. 22, n. 2, p. e167, 2017. DOI: 10.4317/medoral.21555.

LI, Quan *et al.* Effect of non-surgical periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Trials*, v. 16, n. 1, p. 291, 2015. DOI: 10.1186/s13063-015-0810-2.

MACHADO, Camilla *et al.* Influence of diabetes in the development of apical periodontitis: a critical literature review of human studies. *Journal of endodontics*, v. 43, n. 3, p. 370-376, 2017. DOI: 10.1016/j.joen.2016.11.012.

NASCIMENTO, Gustavo G. *et al.* Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta diabetologica*, p. 1-15, 2018. DOI: 10.1007/s00592-018-1120-4.

TESHOME, Amare; YITAYEH, Asmare. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, v. 17, n. 1, p. 31, 2017. DOI: 10.1186/s12903-016-0249-1.

## Capítulo 3

# DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA ABORDAGEM CLÍNICA

**ANA BEATRIZ LIMA FRANCO PRADO<sup>1</sup>**  
**JOÃO VINICIUS SANTOS LIMA<sup>2</sup>**  
**ANA CAROLINA DÓRIA DE MELO<sup>1</sup>**  
**NATHALYA LIMA FERREIRA<sup>1</sup>**  
**JHONNATA GUIDSON FONSECA OLIVEIRA<sup>1</sup>**  
**EDUARDO FELIPE DOS SANTOS<sup>1</sup>**  
**VANESSA FONSECA CARVALHO SILVEIRA<sup>1</sup>**  
**AMANDA SASSE<sup>3</sup>**  
**MARIA CECÍLIA LEAL MENEZES<sup>1</sup>**  
**MARIANA ROCHA DA GRAÇA<sup>1</sup>**  
**ALÍCYA MATIAS DE JESUS<sup>1</sup>**  
**EDNA PASSOS MADRUGA<sup>1</sup>**  
**MAÍSA HORTÊNCIA PASSOS GOMES<sup>1</sup>**  
**ISADORA GONÇALVES DA ROCHA<sup>1</sup>**  
**ALOÍZIO SOUZA DOS SANTOS<sup>4</sup>**

1. Discente – Medicina na Universidade Tiradentes
2. Médico - Universidade Tiradentes
3. Discente - Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic
4. Médico - Universidade Federal do Acre (UFAC)

*Palavras-chave:* Endocrinologia e Metabologia; Diabetes Mellitus; Autoimunidade

## INTRODUÇÃO

Desde o início da humanidade muitas das doenças de cunho infeccioso são diariamente enfrentadas pela população como um tipo. Dito isso, têm-se o diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) a qual é conhecida e tratada como um problema do século 21 (WOLOSOWICZ *et al.*, 2020). Órgãos como a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation – IDF*) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) consideram a DM1 uma doença metabólica, sistêmica e crônica (IDF, 2020; SBD, 2019).

A diabetes mellitus do tipo 1 pode ser, de forma ampla, caracterizada como a elevação da glicose no sangue devido ao processo destrutivo de células do tipo  $\beta$  pancreáticas, em sua maioria devido a um processo autoimune. Esse processo destrutivo causa uma deficiência grave de secreção dos níveis de insulina, o que eleva os níveis glicêmicos do paciente (LESLIE *et al.*, 2021).

De forma geral o DM1 pode acometer e ter diagnóstico confirmado em qualquer idade, porém clinicamente está muito mais presente no público infante-juvenil. E mesmo com essa maior prevalência nessa faixa etária é crescente o número de diagnósticos feitos em pacientes adultos para o diabetes mellitus do tipo 1 (LESLIE *et al.*, 2021).

Um dos principais entraves para o diagnóstico na vida adulta do DM1 é que frequentemente são associados como pacientes diagnosticados com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Mas que com uma boa anamnese pode-se induzir o diagnóstico para o tipo 1 da diabetes. Pacientes DM1 apresentam um quadro clínico muito mais agudo quando comparados aos pacientes com DM2, no tipo 1 há a predisposição a cetose e cetoacidose diabética. É válido res-

saltar que pacientes que obtiveram o diagnóstico para DM1 na vida adulta tendem a possuir uma evolução clínica mais branda. O motivo principal das manifestações clínicas serem mais brandas em adultos pode ser explicado mediante a apresentação do sistema imunológico. O processo de destruição das células pancreáticas possui início mais rápido e acelerado em crianças quando comparado a adultos, o que explica a maior prevalência entre os 5 e 15 anos de idade desses pacientes. O tratamento também difere, uma vez que se faz necessário uso de insulino-terapia plena nesses pacientes como tratamento, dispensa-se o uso de medicamentos como as sulfoniluréias e metforminas (LESLIE *et al.*, 2021; SOUSA *et al.*, 2016).

Para uma boa abordagem clínica do paciente com DM1 deve-se compreender e entender que não existe apenas uma classificação, ela se ramifica em: DM1 A, DM1 B e LADA (*Latent autoimmune diabetes in adults*, em tradução livre como: diabetes autoimune latente do adulto). No DM1 A podem coexistir inúmeras alterações genéticas, contudo a principal alteração são mutações nos genes HLA, fator que também contribui para a hereditariedade da doença autoimune (LESLIE *et al.*, 2021).

De forma acentuada é perceptível a mudança na qualidade de vida e dificuldades de inserção social do paciente portador do DM1. De modo que além do tratamento com insulino-terapia plena são necessárias mudanças no cotidiano do paciente. O diagnóstico, por sua vez, deve vir acompanhado de uma boa equipe de atenção primária a fim de desenvolver vínculos e práticas que sejam saudáveis para o paciente para que seja seguido um padrão de vida mais próximo da normalidade (MORESCHI *et al.*, 2018).

Diante do apresentado, o objetivo deste capítulo é apresentar a diabetes mellitus tipo 1

abordando tudo que engloba o DM1, principalmente no foco da abordagem que deve ser feita com o paciente diagnosticado ou com suspeita da mesma.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão bibliográfica, de caráter qualitativo realizado no período de janeiro-março de 2024. Por meio de bases de dados sólidas na literatura e bem difundidas na comunidade médica e acadêmica. Foram utilizados para confecção do presente estudo bases de dados que se mostraram consolidadas no tema e com forte propriedade do assunto. Entre elas podemos citar os Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, arquivos da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e o Jornal Europeu de Endocrinologia (*European Journal of Endocrinology*). A formulação e pesquisa do estudo foi feita em etapas, as quais: definição do tema; elaboração dos critérios de elegibilidade; definição dos descritores; busca na literatura; análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados; e apresentação da síntese. Por fim foram escolhidos base de dados referências na saúde por apresentarem uma postura robusta sobre a temática escolhida.

Os critérios de inclusão foram: documentos em quaisquer idiomas que foram publicados acerca da temática escolhida e que se mantivessem atuais. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Ao final obtivemos uma amostra final de 20 referências para confecção do presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O DM1 diz respeito a uma doença de aspecto autoimune e crônico, ela representa uma média de 10% do total de casos de diabetes na população. Mediante dados da IDF, os cinco países que mais apresentaram índices para DM1 foram a Índia, Estados Unidos da América (EUA) e Brasil, seguido pela China e Rússia, respectivamente. Os dados obtidos e apresentados referem-se a crianças e adolescentes com até 14 anos de idade. Uma diferença gritante que existe é no que diz respeito a quantidade jovens acometidos com o DM1. A Índia apresentou cerca de 95.000 jovens, EUA com pouco mais de 94.000 jovens, seguido pelo Brasil com cerca de 51.000 jovens, os outros países citados no estudo apresentaram menos que 30.000 jovens acometidos pela doença (SOUSA *et al.*, 2016; IDF, 2019).

São inúmeros os fatores que contribuem para a epidemiologia associada ao DM1. Muitos dos pacientes diabéticos do tipo 1 apresentam esse diagnóstico pela maior probabilidade de acometimento nos países localizados no hemisfério norte. Fatores como o país, etnia e herança genética são os principais fatores relacionados. Uma genética suscetível associada a fatores cotidianos como mudança populacional, maior exposição a infecções, principalmente respiratórias e/ou virais, ocorrência de outras doenças autoimune, exposição antecipada para a proteína do leite de vaca são uma das principais causas que podem favorecer uma reação de estímulo de caráter imuno-mediado para que haja a destruição maciça de células beta pancreáticas (MANNA *et al.*, 2016).

A compreensão da fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) começa com a análise da origem etimológica do termo. "Diabetes",

derivado do grego, significa "passar", referindo-se à passagem excessiva de urina, uma vez que um dos primeiros sintomas desta condição é a poliúria. Por outro lado, "mellitus" foi empregado para diferenciá-lo do diabetes insipidus, denotando "doce" em oposição a "não doce". Uma vez que a marca registrada do DM é a elevada concentração de glicose no sangue, conhecida como hiperglicemia. No DM1, essa hiperglicemia resulta principalmente de uma deficiência na produção de insulina, o hormônio responsável por regular os níveis de glicose no sangue (SKYLER *et al.*, 2016).

O comprometimento na produção de insulina, característico do DM1, ocorre devido a fatores autoimunes e genéticos, particularmente associados aos genes do HLA no cromossomo 6. A subclassificação entre DM1 tipo A e tipo B é determinada pela presença de autoanticorpos. No DM1 tipo A, esses autoanticorpos são gerados pela interação entre células B e T, e são direcionados às ilhotas pancreáticas. Embora as células T estejam implicadas no estresse das células beta, é necessária mais investigação para determinar se a perda das células beta é mediada pela inflamação das células T ou pela infiltração de células inflamatórias (KATSAROU *et al.*, 2017).

Na ausência de insulina, a glicose não pode ser armazenada nos tecidos, resultando em sua acumulação na corrente sanguínea. Isso leva à glicogenólise, o que aumenta a hiperglicemia e a viscosidade sanguínea. A lipólise subsequente libera ácidos graxos na corrente sanguínea, que são metabolizados no fígado, produzindo acetil-CoA. A elevada produção de corpos cetônicos pode levar à cetoacidose diabética, resultando em um desequilíbrio no pH sanguíneo e no característico hálito cetônico (GUYTON & HALL, 2017).

Além disso, as proteínas são mobilizadas para a formação de glicose, resultando em perda de peso e aumento da fome (polifagia). A glicosúria, observada devido à hiperglicemia, ocorre devido à quantidade elevada de glicose filtrada nos rins, resultando em uma concentração maior de glicose na urina do que é reabsorvido nos túbulos renais. Isso também contribui para a poliúria, aumentando o número de micções diárias (GUYTON & HALL, 2017).

Ao se tratar de fatores de risco associados ao DM1 após compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do DM1 associado a influência genética e herança familiar. Outros fatores que podem ser citados são fatores ambientais, desreguladores endócrinos entre outros fatores (SBD, 2019).

Clinicamente o DM1 pode se apresentar de 03 formas: DM1 tipo A, DM1 tipo B e LADA. Embora tenha sido tradicionalmente considerado uma condição típica da infância e adolescência, agora se reconhece outra forma característica dentro desse grupo, denominada Diabetes Autoimune Latente em Adultos (LADA). Assim, o DM 1 é subdividido em três tipos distintos: tipo 1A, tipo 1B e LADA (HOO-GWERF, 2020; VASCONCELOS *et al.*, 2020).

O tipo 1A é reconhecido como mediado por imunidade ou autoimune, representando a forma mais prevalente de DM 1. Nesta categoria, há a presença de autoanticorpos, e em alguns casos, estes estão associados ao Antígeno Leucocitário Humano (HLA), indicando uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais. Por outro lado, o tipo 1B é designado como idiopático, uma vez que não há autoanticorpos detectáveis no sangue. Isso torna o seu diagnóstico mais desafiador, pois pode ser confundido com outros tipos de diabetes mellitus (SBD, 2017).

O LADA é caracterizado por um processo autoimune de evolução gradual, resultando em um quadro clínico que se assemelha ao diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Consequentemente, muitas vezes é diagnosticado de forma equivocada (HERNÁNDEZ; MAURICIO, 2020). Portanto, é crucial realizar diagnósticos mais precisos, identificando biomarcadores que possam auxiliar nesse processo (MISHRA *et al.*, 2019). Além disso, esse tipo de diabetes é inicialmente caracterizado por uma fase de independência de insulina, juntamente com o surgimento de autoanticorpos associados ao diabetes tipo 1. Assim, embora o LADA compartilhe características comuns ao DM 2, é frequentemente associado ao DM 1 (HOOGWERF, 2020).

O comportamento do quadro clínico dos pacientes com DM1 pode ser caracterizado por sintomas como poliúria, polidipsia, noctúria, perda de peso de origem idiopática (não intencional) e polifagia, até sinais de irritabilidade em estágios mais brandos, podendo apresentar desidratação e cetoacidose diabética nas crises agudas. A ausência ou baixa quantidade de insulina no sangue desestabiliza o equilíbrio corporal, sendo a cetoacidose e a hiperglicemia grave características marcantes do DM 1. Para elucidação diagnóstica os sintomas acima são de total importância clínica para suspeita e conduta diagnóstica (KATSAROU *et al.*, 2017).

O diagnóstico laboratorial é feito por meio da análise dos níveis de glicose no sangue através de exames específicos. Os principais exames incluem a glicemia aleatória, que é imediata e indica diabetes quando os valores são iguais ou superiores a 200 mg/dl. O teste de glicemia em jejum requer que o paciente não ingira alimentos por 8 a 12 horas e indica diabetes quando os valores são iguais ou superiores a 126 mg/dl, sendo necessário repetir o teste para

confirmação. Valores entre 100 e 125 mg/dl indicam glicemia alterada, sugerindo a realização do teste de tolerância à glicose para uma avaliação mais precisa (SBD, 2019).

Para gestantes, os valores de referência podem variar ligeiramente. Valores abaixo de 85 mg/dl, sem fatores de risco adicionais, podem ser monitorados ao longo da gestação. Entre 85 e 126 mg/dl, a gestação é considerada de alto risco, exigindo mais testes e monitoramento. Valores iguais ou superiores a 126 mg/dl indicam diabetes gestacional, com a necessidade de confirmação através de outros exames (SBD, 2019).

O Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) é usado para avaliar a resposta do corpo à glicose ingerida. Um valor igual ou superior a 200 mg/dl indica diabetes, sendo mais comum em gestantes. A hemoglobina glicada (HbA1c) avalia os níveis médios de glicose no sangue nos últimos 3 meses. Um valor igual ou superior a 6,5% indica diabetes. A urinálise também é realizada para verificar a presença de glicosúria, cetonúria e proteinúria, comuns em pacientes com diabetes (KATSAROU *et al.*, 2017; SBD, 2019).

Para confirmar o diagnóstico, especialmente devido à natureza autoimune do DM1, é essencial realizar testes de autoanticorpos no sangue, que são indicadores de processos autoimunes. Os principais autoanticorpos incluem IAA, GAD, ICA512s, IA-2 e IA-2B, anti-transportador de zinco e peptídeo C. O GAD é particularmente confiável devido à sua alta sensibilidade e persistência ao longo da progressão da doença. Na suspeita de LADA, a dosagem desses autoanticorpos, juntamente com o peptídeo C, pode confirmar o diagnóstico (KATSAROU *et al.*, 2017).

No decorrer do DM as principais complicações podem ser a cetoacidose diabética, como

complicação aguda, e nefropatia, neuropatia diabética e doença ocular, como complicações crônicas (SBD, 2019). A cetoacidose diabética é uma complicação comum em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, resultante da falha na produção de insulina pelo organismo. Nesse cenário, a glicose não consegue ser absorvida pelas células, levando o corpo a buscar outras fontes de energia, como a degradação de triglicérides e aminoácidos. Além disso, o aumento do hormônio glucagon estimula a conversão de ácidos graxos em cetonas, resultando na cetogênese. Esse processo exacerbado gera uma produção excessiva de corpos cetônicos, que são tóxicos para o corpo, culminando na condição de cetoacidose diabética (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

O diabetes é uma das principais causas de doença nos rins, uma vez que pode danificar o mecanismo de filtração renal, contribuindo para o acúmulo de resíduos no organismo e problemas de saúde. O aumento dos níveis de glicose no sangue sobrecarrega os rins, resultando na perda de proteínas na urina, conhecida como proteinúria (*NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES*, 2017).

A neuropatia diabética é outra complicação significativa, caracterizada por lesões nos nervos e má circulação, especialmente nos pés. O pé diabético é uma complicação comum, afetando cerca de 4 a 10% dos pacientes com DM. A neuropatia diabética causa dor, formigamento e perda de sensibilidade nos pés, dificultando a detecção de feridas e bolhas, e retardando o processo de cicatrização, aumentando o risco de infecções graves, incluindo gangrena (FONSECA *et al.*, 2019; *NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES*, 2017; SBD, 2019).

As complicações oculares do diabetes incluem edema macular diabético, catarata, retinopatia diabética e glaucoma. A elevação dos níveis de glicose pode causar inchaço nos tecidos oculares, resultando em visão turva. O controle dos níveis de glicose pode ajudar a regular a visão turva, mas se os níveis permanecerem descontrolados, podem ocorrer lesões nos vasos sanguíneos da parte posterior dos olhos, podendo levar à perda de visão e até mesmo à cegueira. Após elucidação diagnóstica vale ressaltar que o rastreamento das complicações crônicas do DM1 deve ter seu início após um período de 05 anos da confirmação diagnóstica (GROSS; NEHME, 1999; *NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES*, 2017).

As abordagens terapêuticas variam desde métodos farmacológicos até intervenções não farmacológicas, adaptadas às necessidades individuais de cada paciente. Em geral, o tratamento do diabetes abrange cinco elementos essenciais: educação sobre a doença, administração de insulina, monitoramento regular da glicose no sangue, orientação nutricional e atividade física supervisionada, todos visando o controle dos níveis de glicose no sangue (SBD, 2019).

A terapia não farmacológica é fundamental e inclui educação sobre o diabetes, autocuidado e um acompanhamento multiprofissional, que pode envolver nutricionistas, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, dentistas, assistentes sociais, educadores físicos e profissionais de educação, além de intervenções para cessação do tabagismo, se aplicável. O paciente deve adotar uma rotina de hábitos saudáveis, como seguir uma dieta equilibrada, contar carboidratos, administrar insulina conforme prescrição médica, saber lidar com episódios de hipoglicemia.

mia e monitorar regularmente os níveis de glicose no sangue. A prática regular de exercícios físicos é especialmente importante, pois além de melhorar o condicionamento cardiovascular, aumenta a sensibilidade à insulina e ajuda a controlar os níveis de glicose no sangue (SBD, 2019).

O controle dietético é crucial devido à relação direta entre o consumo de carboidratos e os níveis de glicose no sangue, exigindo uma ingestão controlada desse nutriente pelos pacientes. Além disso, o acompanhamento odontológico é essencial, pois problemas bucais podem afetar o controle glicêmico do paciente e prejudicar a eficácia do tratamento clínico (SBD, 2019).

No entanto, o tratamento farmacológico também é necessário, especialmente devido à falta ou deficiência das células beta do pâncreas naqueles com DM 1. A insulinoterapia é essencial e pode envolver diferentes tipos de insulina, administrados de forma subcutânea por seringas ou canetas de aplicação. Outras opções incluem sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) ou bombas de insulina, que imitam a liberação contínua de insulina pelas células beta

do pâncreas. É importante destacar que o tratamento farmacológico e não farmacológico são complementares e trabalham juntos para controlar os níveis de glicose no sangue e melhorar a qualidade de vida do paciente com diabetes (KATSAROU *et al.*, 2017; SBD, 2019).

## CONCLUSÃO

Portanto, o diabetes mellitus tipo 1 é uma condição autoimune que não possui cura, mas requer controle constante para gerenciar os sintomas e evitar complicações. Envolve mecanismos imunológicos e endócrinos, como a destruição das células beta pancreáticas pelos linfócitos T, além de influências genéticas, notadamente o gene HLA. Seu diagnóstico combina avaliação clínica e exames laboratoriais para detectar níveis elevados de glicose, incluindo biomarcadores de autoanticorpos. O DM1 é subdividido em grupos como 1A, 1B e LADA, direcionando o tratamento principalmente para insulinoterapia, aliada a mudanças no estilo de vida. A gestão a longo prazo desses pacientes é crucial, envolvendo o sistema de saúde público e privado, dada a natureza crônica e grave das complicações não tratadas, como a cetoacidose diabética.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M.I.B. DE.; *et al.* Fatores de risco para cetoacidose diabética em pacientes diabéticos tipo 1: uma revisão de literatura. Anais III CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/41080>. Acesso em: 15 de março de 2024.

GROSS, JORGE LUIS; NEHME, MARCIO. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, p. 279-284, 1999. doi: 10.1590/S0104-42301999000300014.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 13ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 987-1003.

HERNÁNDEZ, M.; MAURICIO, D. Latent autoimmune diabetes in adults: a review of clinically relevant issues. Advances In Experimental Medicine And Biology, v. 1307, n. 1, p. 29-41, May. 2020.

HOOGERWERF, B.J. Type of diabetes mellitus: does it matter to the clinician? Cleveland Clinic Journal of Medicine. Cleveland, v. 87, n. 2, p. 100-108, Feb. 2020.

IDF. International Diabetes Federation. About diabetes: type 1 diabetes. 2020. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2024.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9 th. Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 23 de janeiro de 2024.

KATSAROU, A.; *et al.* Type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 1, p. XX, mar. 2017.

LESLIE, R. David *et al.* Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges. Diabetes Care, v. 44, n. 11, p. 2449-2456, 2021. doi: 10.2337/dc21-0770.

MISHRA, R.; *et al.* Genetic discrimination between LADA and childhood-onset type 1 diabetes within the MHC. Diabetes Care, v. 43, n. 2, p. 418-425, Dec. 2019.

MORESCHI, C.; *et al.* Family health strategies: profile/quality of life of people with diabetes. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 71, n. 6, p. 2899-2906, dez. 2018. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0037.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017. Diabetes and foot problems. 2017. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/foot-problems>. Acesso em: 6 de março de 2024.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017b. Diabetes eye disease. 2017. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-eye-disease>. Acesso em: 6 de março de 2024.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 28 de janeiro de 2024.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2024.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Fatores de risco: diabetes mellitus. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/fatores-de-risco>. Acesso em: 24 de janeiro de 2021.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Complicações do Diabetes. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/complicacoes/complicacoes-do-diabetes>. Acesso em: 30 de janeiro de 2024.

SOUSA, A.A. de.; *et al.* Diabetes melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. Universitas: Ciências da Saúde, v. 14, n. 1, p. 53-65, mai. 2016. doi: 10.5102/ucs.v14i1.3406.

VASCONCELOS, S.; *et al.* Quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. Nascer e Crescer, Porto, v. 29, n. 3, p. 1-13, Sept. 2020.

WOLOSOWICZ, M.; *et al.* The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention? International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 17, n. 22, p. 8651. Nov. 2020. doi: 10.3390/ijerph17228651.

## Capítulo 4

# DIABETES TIPO MODY: ASPECTOS GERAIS E ABORDAGENS CLÍNICAS

BEATRIZ RODRIGUES ALVES DE SÁ<sup>1</sup>  
GIOVANNA YUMI ASANOME GALLI<sup>1</sup>  
ISABELLA RIBEIRO LEITE<sup>1</sup>  
LAURA VAZARIN ENDO<sup>1</sup>  
LUANA CÁSSIA SOARES DE HOLANDA<sup>1</sup>  
MONYSE FORTALEZA FALCÃO<sup>1</sup>  
NATHÁLIA APARECIDA CAVALCANTE SILVA<sup>1</sup>

1. Discente - Medicina na Universidade Anhembi Morumbi

*Palavras-chave:* Diabetes MODY; GCK; HNF4A; HNF1A; PDX1

## INTRODUÇÃO

O “*Maturity Onset Diabetes of the Young*” (MODY) é um conjunto de transtornos glicêmicos de caráter autossômico dominante que acomete jovens abaixo dos 25 anos de idade (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020). Prevalente em aproximadamente 5% da população, é um distúrbio raro fortemente ligado ao histórico familiar, uma vez que os genes mutados apresentam alta penetrância (BROOME, *et al.*, 2021).

A doença é decorrente de mutações genéticas nos fatores de transcrição de proteínas envolvidas na regulação da glicemia, de modo a provocar a desregulação no funcionamento das células beta pancreáticas e na captação da glicose (AFONSO, *et al.*, 2014).

Atualmente, foram identificadas 14 variantes no diabetes MODY. Contudo, as alterações mais comuns englobam os genes GCK, HNF1A e HNF4A.

O gene GCK, codificante da enzima glicocinase, é responsável por facilitar a inativação da molécula de glicose, de modo a causar, quando necessário, a redução da disponibilidade de açúcar na corrente sanguínea. Portanto, a modificação de sua estrutura e a consequente inativação de sua função causa hiperglicemia em jejum. Já os genes HNF1A e HNF4A estão envolvidos na manutenção da função hepática, assim, alterações em sua estrutura podem propiciar o surgimento de diabetes (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020).

A variação das mutações e das proteínas mutadas gera manifestações distintas da doença. Desse modo, no diabetes MODY, o paciente pode apresentar a doença de modo sintomático ou assintomático, com ausência de indicadores de resistência à insulina e hiperglicemia

não associada à obesidade (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

O diagnóstico de diabetes MODY segue uma série de etapas. Primeiro, é necessário colher a história clínica e conhecer o histórico familiar. Depois, devem ser realizados testes como: dosagem de glicemia sérica em jejum, dosagem de Peptídeo C e testes imuno biológicos com anticorpos, a fim de investigar a resistência às células das ilhotas pancreáticas. A próxima etapa consiste na realização dos testes genéticos. Pode-se realizar a análise de um único gene ou podem ser feitos testes genômicos abrangentes, em que são analisados os cromossomos e as regiões codificadoras do genoma (BROOME, *et al.*, 2021).

### **Epidemiologia da diabetes MODY**

O diabetes MODY pode ser considerado raro. Em países desenvolvidos, menos de 5% da população apresenta a doença (AFONSO, *et al.*, 2014).

Atualmente, acredita-se que a prevalência do diabetes MODY sobre os outros tipos de diabetes seja em torno de 1 a 3% da população em geral (CHEN, HU, ZHAO, 2024). Entretanto, ela ainda é considerada uma doença subdiagnosticada, dada a presença de algumas dificuldades.

Os principais desafios no diagnóstico decorrem da necessidade de realização de testes genéticos de alto custo para a correta identificação da doença. Nesse sentido, as estatísticas não podem ser consideradas isoladamente, tendo em vista que é muito provável que países em desenvolvimento também tenham um número expressivo de portadores do diabetes MODY, mas que são mascarados graças à falta de acesso às testagens. Como exemplo, é possível relacionar o Brasil, que ainda não incorporou os testes necessários para detecção da MODY no sistema único de saúde, sob o pretexto de não comportar

a demanda (DELVECCHIO, PASTORE, GIORDANO, 2020).

Além disso, outro fator que dificulta a identificação do MODY é o fato de haver sobreposição de sintomas com o Diabetes Mellitus e a carência de divulgação em relação às variantes da doença (AFONSO, *et al.*, 2014).

### **Diabetes MODY x Diabetes Mellitus - Tipo 1**

Por manifestar-se em pessoas mais jovens, o Diabetes MODY é frequentemente confundido com o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

Entretanto, há diferenças notáveis entre as duas patologias. Como já descrito anteriormente, o MODY é definido como um diabetes de herança familiar com idade de diagnóstico precoce (infância, adolescência ou adultos jovens) e modo de transmissão autossômico-dominante (revelado pela presença de três gerações de mesma linhagem afetadas) associado a defeitos no âmbito da secreção de insulina (RODACKI *et al.*, 2023). Contudo, existem alguns subtipos em que a produção desse hormônio não é alterada. Desse modo, exclusivamente para esses casos, a aplicação da insulina humana não proporciona efeito terapêutico algum (RODACKI, *et al.*, 2023).

Em contrapartida, no Diabetes Mellitus tipo 1, geralmente há a presença de anticorpos que levam a destruição completa das células das ilhotas pancreáticas e conseqüentemente, a deficiência total da produção de insulina. Nesse sentido, a farmacoterapia sempre envolverá o uso do hormônio da insulina humana (NPH) como forma de manter o controle adequado da glicose (MOTA, PARENTE, FREIXO, 2017).

Para a averiguação clínica desta condição, pode ser realizado o teste de anticorpos de células de ilhotas (ICA) ou outros autoanticorpos de ilhotas no soro. Nele, é possível identificar

anticorpos específicos como a descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65); Insulina; Tirosina fosfatases; Proteína 2 associada ao insulino (IA-2) ou IA-2 beta; e o transportador de zinco 8 (ZnT8). Quando dois ou mais autoanticorpos são averiguados, o resultado indica diabetes autoimune ou “tipo 1A” (RODACKI, *et al.*, 2023).

No entanto, pode acontecer de alguns pacientes com deficiência absoluta de insulina não apresentarem evidências de autoimunidade, de modo a não apontarem uma causa bem definida para a destruição das células beta pancreáticas.

Nesses casos específicos, o sistema de classificação da *American Diabetes Association* (ADA) aplica o termo diabetes “idiopática” ou “tipo 1B”; essa determinação abrange tanto pacientes que podem ter a autoimunidade de ilhotas não detectadas pelos autoanticorpos, como uma série de processos fisiopatológicos não autoimunes que levam à perda quase completa da função celular (RODACKI, *et al.*, 2023).

Em relação ao desfecho clínico, os pacientes portadores de diabetes MODY costumam apresentar uma hiperglicemia em jejum que se mantém estável e, normalmente, sem complicações graves. Já na DM1, os níveis glicêmicos aumentam gradativamente na ausência de insulina e podem causar a cetoacidose diabética, uma condição caracterizada pela produção de ácidos sanguíneos ou “cetonas” em excesso (AFONSO, *et al.*, 2014).

Quanto aos aspectos genéticos é importante ressaltar que a maioria dos casos de DM1 são aleatórios e não apresentam forte histórico familiar (BROOME, *et al.*, 2021).

### **Diabetes MODY x Diabetes Mellitus - Tipo 2**

A semelhança mais destacada entre o Diabetes Tipo MODY e o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é o fato de que ambas as doenças estão

atreladas à história familiar. Entretanto, enquanto os casos de MODY são detectados precocemente, no Diabetes Mellitus tipo 2, o diagnóstico é mais comum em pessoas mais velhas, com certo grau de obesidade (AFONSO, *et al.*, 2014).

Embora os critérios diagnósticos da DM2 dependam apenas das medidas de glicemia, sem a necessidade do conhecimento explícito sobre a fisiopatologia subjacente, ela é caracterizada como uma doença heterogênea que apresenta contribuições variadas para a secreção e ação defeituosa da insulina (ROBERTSON, UDLER, 2024).

A resistência à insulina pode desempenhar um papel importante na gênese de outras anormalidades no diabetes tipo 2, como: inflamação, anormalidades lipoproteicas, hipertensão e outras irregularidades metabólicas (ROBERTSON, UDLER, 2024).

Em portadores de DM2, os pacientes muito descompensados também são propensos a adquirir cetose diabética, especialmente quando se trata de populações multiétnicas.

Assim como na DM1, a MODY também difere de DM2 em relação à ausência de resistência à insulina e à estabilidade da glicose em jejum. Mas, também pode-se destacar que na DM2 as células betas pancreáticas apresentam insuficiência progressiva enquanto na diabetes MODY as células apresentam insuficiência aguda. Pode-se destacar também que a MODY não está relacionada à obesidade, enquanto na DM2 apenas o sobrepeso já é um fator de risco considerável (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

Assim como na DM1, a MODY também difere de DM2 em relação à ausência de resistência à insulina e à estabilidade da glicose em jejum. Mas, também pode-se destacar que na DM2 as células betas pancreáticas apresentam insuficiência progressiva enquanto na diabetes

MODY as células apresentam insuficiência aguda. Pode-se destacar também que a MODY não está relacionada à obesidade, enquanto na DM2 apenas o sobrepeso já é um fator de risco considerável (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

Outra divergência é que no diabetes MODY, dificilmente aparecem sintomas físicos, como a ocorrência de Acantose Nigricans, manchas comuns em pacientes com DM2 (BROOME, *et al.*, 2021).

## MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa de literatura, realizada em seis etapas: 1) elaboração da temática de pesquisa; 2) busca e amostragem, com estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão para a busca e locais de pesquisa; 3) coleta/extração de dados; 4) análise e síntese dos estudos incluídos com interpretação dos resultados - de caráter estritamente descritivo, com o intuito de reunir o conhecimento geral sobre o tema explorado na revisão; 5) discussão dos resultados - delimitação de prioridades; e 6) apresentação da revisão.

Este estudo foi realizado em março de 2024 por meio de pesquisa de artigos científicos relacionados aos aspectos gerais e abordagem da Diabetes tipo Mody. A pesquisa foi realizada nas bases de dados, PubMed, Lilacs, *UpToDate* e Scielo. Foram selecionados artigos a partir de seus títulos e resumos sendo que destes, 16 foram preferencialmente escolhidos após leitura na íntegra.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês; artigos publicados nos últimos 15 anos que referiam a temática escolhida sendo gratuitos. O operador booleano “AND” foi empregado nas combinações entre as palavras-chave. Foram excluídas revisões e metanálises. As Palavras-chaves utilizadas foram: Diabetes MODY; GCK; Mutação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### **MODY Tipo 1**

A diabetes MODY tipo 1, assim como outros tipos da MODY, é transmitida de forma autossômica dominante. Nela ocorre a mutação do Fator Hepatocístico Nuclear 4a (HNF4a), um fator de transcrição que é ativado em diversas localidades: nas células b-pancreáticas que regulam a expressão de genes produtores de insulina, com o gene 20q; na embriogênese pancreática e no mecanismo de transporte da glicose, como GLUT2 e SGLT2 (CERSOSIMO, HERRERA, TRIPLITT, 2014).

Por conta disso, a hiperglicemia (maior que 125mg/dL), nesse tipo de diabetes é progressiva. Seu diagnóstico é feito normalmente na fase pós puberal, em que o hiperinsulinismo remite após a infância devido diminuição gradual da produção de glicose e os sintomas comumente vistos na diabetes se intensificam, sendo alguns deles: hiperglicemia, sede excessiva, fome constante, fadiga e micção frequente (URAKAMI, 2019). Os indivíduos com mutações nos fatores de transcrição, como nos MODYs 1, 3, 5 e 6 apresentam fenótipos semelhantes devido a mesma mutação no fator HNF-1a (URAKAMI, 2019).

Normalmente, pacientes com esse tipo de MODY, conseguem controlar a glicemia apenas com uma dieta balanceada, porém, com a deterioração do fator  $\beta$ , se faz necessário o tratamento farmacológico, sendo a primeira escolha, as sulfonilureias, que podem manter o controle glicêmico ideal (URAKAMI, 2019).

### **MODY Tipo 2**

A Diabetes MODY tipo 2 acontece quando há mutação do gene GCK, codificador da enzima Glicoquinase. Quando o GCK funciona normalmente, ele age como catalisador na fosforilação da glicose, fazendo com que diante à

hiperglicemia, as células B pancreáticas produzam insulina de forma adequada (OSTOFT, 2015; AFONSO *et al.*, 2014). Após a entrada nas células B, a Glicose é rapidamente fosforilada em glicose-6-fosfato pela glicoquinase e oxidada pela mitocôndria, formando adenosina trifosfato (ATP). Posteriormente, acontece o fechamento dos canais de potássio sensíveis à ATP (KATP), a despolarização da membrana celular, o influxo de Cálcio e a exocitose dos grânulos de insulina (PARK, GAUTIER, CHON, 2021).

Em um cenário no qual o GCK é mutado, a sensibilidade à glicose é comprometida, o que resulta na depreciação da secreção de insulina e, conseqüentemente, um quadro de hiperglicemia leve, que geralmente está presente e é estável desde o nascimento (OSTOFT, 2015; AFONSO *et al.*, 2014).

Clinicamente, essa condição apresenta uma ligeira hiperglicemia de jejum (99-144 mg/dL) e hemoglobina glicada levemente alta (HbA1c que varia entre 5.6% e 7.6%). Por esse motivo, os sintomas relacionados à hiperglicemia e complicações a longo prazo não são características comuns desse subtipo. Portanto, com exceção das gestantes, a necessidade de tratamentos com hipoglicemiantes é descartada. (AFONSO *et al.* 2014; OSTOFT, 2015) No caso das grávidas, o tratamento é baseado no genótipo tanto da mãe quanto do feto e pelo crescimento fetal. Se o feto não apresentar a mutação, não haverá tratamento, porém caso ele apresente, a mãe precisará de tratamento com insulina em dose total diária variando de 0.3 Unidades/kg até 0.8 Unidades/kg, a depender do peso e do atual trimestre da gestação (BROOME, *et al.*, 2021).

### **MODY Tipo 3**

É a forma mais ocorrente da diabetes MODY, acontece quando há mutação no gene

que codifica o fator de transcrição hepatonuclear 1 alfa (HNF1A), cuja função está relacionada ao metabolismo da glicose dentro da célula B pancreática. Com a função do gene falha, a atividade do piruvato quinase é reduzida, prejudicando a metabolização de substâncias pela mitocôndria e, conseqüentemente, acarretando a intolerância à glicose (OSTOFT, 2015; VALKOVICOVA *et al.*, 2019).

Os quadros costumam ter início abrupto e progressão rápida em relação à destruição das células B pancreáticas, apresentando sintomas clássicos de hiperglicemia como poliúria, glicosúria e polidipsia. Há altos riscos de desenvolvimento de complicações macro e microvasculares, como neuropatia e nefropatia (OSTOFT, 2015).

Testes genéticos são importantes para identificar qual exatamente é a mutação em questão (BROOME *et al.*, 2021).

Alguns biomarcadores são úteis na hora de selecionar o paciente para o teste genético, como por exemplo: a Apolipoproteína M pode diferenciar a MODY-HNF1A da diabetes tipo 1 e o HDL pode diferenciar da diabetes tipo 2 já que, portadores de MODY-HNF1A possuem níveis de HDL mais altos (OSTOFT, 2015 & VALKOVICOVA *et al.*, 2019).

O tratamento de primeira linha é feito com sulfoniluréias (SU) em baixa dose, que atua nos canais KATP e faz com que a secreção de insulina pelas células B pancreáticas aumente, revertendo o quadro de hiperglicemia (OSTOFT, 2015 & BROOME *et al.*, 2021).

#### **MODY Tipo 4**

Na diabetes MODY tipo 4, ocorre a mutação no Fator Promotor da Insulina (PDX1) (MOTA, PARENTE & FREIXO, 2017).

Esse subtipo de MODY é considerado raro entre os tipos de diabetes. Recentemente na Coreia, uma nova mutação no fator PDX1

(p.Gly246ArgfsTer21) foi encontrada, onde uma menina de 10 anos sem parâmetros de obesidade foi diagnosticada, tendo o seu nível sérico de glicose bem controlado apenas com metformina. Porém, após 2 anos, os níveis de hemoglobina glicada aumentaram para 9%, sem sinais de obesidade ou problemas em parâmetros importantes como estilo de vida e Peptídeo C em jejum (PARK, *et al.*, 2023).

Após uma triagem genética, essa mutação foi considerada como patogênica heterozigótica, tendo um alelo recessivo e um dominante. Para essa constatação, foi feita a análise do heredograma completo da paciente, o qual evidenciou que os familiares da menina não apresentavam mutação no gene, mesmo sendo portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (PARK *et al.*, 2023).

A Diabetes MODY tipo 4 normalmente é associada a diabetes mellitus tipo 2, por conta do Fator Promotor da Insulina. Normalmente o controle desse subtipo se dá através de dieta, de tratamento farmacológico com metformina e insulino terapia (URAKAMI, 2019).

#### **Desfechos Clínicos**

A diabetes MODY é caracterizada por ser uma herança autossômica dominante. Dessa forma, a realização de teste genético é necessária para que seja identificado esse tipo de diabetes e o gene associado ao subtipo dela, para que não ocorra um tratamento inadequado (URAKAMI, 2019). Salienta-se que seus subtipos mais comuns são: (i) HNF4A (MODY Tipo 1); (ii) glucoquinase (GCK-MODY Tipo 2); (iii) fator nuclear de hepatócitos 1 (HNF1A-MODY Tipo 3) (ARSLANIAN, *et al.*, 2020).

No início do acometido por MODY tipo 1 e por MODY tipo 3, a terapêutica pode ser o controle da glicemia através de dieta, com diminuição de carboidratos. Assim, com o passar do

tempo, a maioria dos pacientes se tornarão autoimunes às células  $\beta$  pancreáticas e precisarão de tratamento farmacológico, como o uso do inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), Sulfonilureias, ou uso de metformina mais a intervenção intensiva do estilo de vida para MODY 1 (BILLINGS *et al.*, 2017 & URAKAMI, 2019).

Vale ressaltar que os indivíduos com MODY 3 têm tolerância normal à glicose na primeira infância e é típico apresentarem diabetes sintomática na adolescência ou no início da idade adulta (ARSLANIAN *et al.*, 2020). Como forma de tratamento há o uso do agonista do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) (URAKAMI, 2019).

Em relação à diabetes MODY 2, o indivíduo precisa de uma intervenção dietética e atividade física regular, para que não tenha complicações diabéticas e não necessite de fármacos no futuro, ou seja, os pacientes normalmente não precisam de farmacoterapia e não apresentam distúrbios glicêmicos (ARSLANIAN *et al.*, 2020 & URAKAMI, 2019). Quanto ao desfecho clínico no Diabetes Mody Tipo 2, vale destacar que o ensaio clínico, de Kleinberger *et al.* (2018), pesquisou sobre opções de tratamento para diabetes tipo 2 em adolescentes e jovens (*TODAY*), no qual se verificou primeiro a existência de participantes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2. Após isso, foram descobertas mutações genéticas do tipo MODY, oportunidade em que eles foram randomizados em jovens obesos que apresentam HNF-MODY, GCK-MODY e nos que não apresentam MODY (KLEINBERGER *et al.*, 2018). Nesse segmento, observou-se que a sensibilidade à insulina em jovens obesos sem presença de MODY era, aproximadamente, 38% menor em comparação com os pacientes que apresentam HNF-MODY e 47% inferior aos portadores do GCK-MODY. Ademais, a função

das células  $\beta$  foram mais afetadas e os distúrbios glicêmicos mais elevados nos jovens obesos com HNF-MODY (nos primeiros 24 meses da pesquisa). No entanto, de 06 a 24 meses a sensibilidade à insulina pareceu melhorar (KLEINBERGER *et al.*, 2018). Vê-se que poucos estudos foram encontrados quanto ao desfecho de outros subtipos de MODY.

Assim, a resistência à insulina está associada à obesidade e ao comprometimento das células  $\beta$ , sendo necessário suspeitar de diabetes tipo MODY quando há hiperglicemia leve a moderada, sem inclinação à cetose (ARSLANIAN *et al.*, 2020 & URAKAMI, 2019).

### **Dificuldades Enfrentadas**

A identificação clínica dos pacientes com MODY permanece um desafio, especialmente quando não existe um histórico familiar (AFONSO, *et al.* 2014).

As manifestações clínicas do diabetes tipo 2 de início na juventude se assemelham substancialmente às da MODY, porém os pacientes com a primeira condição são geralmente obesos, enquanto a segunda condição não está associada ao sobrepeso. Além disso, tanto o MODY quanto o diabetes tipo 2 estão associados a uma forte história familiar de diabetes (URAKAMI, 2019).

Sua prevalência é provavelmente subestimada, uma vez que grandes estudos de rastreamento populacional não foram realizados (AFONSO, *et al.*, 2014).

Existem 14 diferentes etiologias genéticas, que estão associadas a diferentes características clínicas: fator nuclear do hepatócito (HNF) 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ), glucoquinase (GCK), HNF1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ), *homeobox* pancreático e duodenal 1 (PDX1), HNF1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ ) e diferenciação neurogênica 1 (NEUROD1), fator semelhante ao Kruppel 11 (KLF11); lipase éster carboxila;

gene 4 contendo caixa pareada (PAX4); insulina (INS); Quinase de linfócitos B; ligante de adenosina trifosfato (ATP), membro 8 da subfamília C (CFTR/MRP) (ABCC8); canal de potássio, subfamília J retificante interiormente, membro 11 (KCNJ11); e proteína adaptadora, interação fosfotirosina, domínio PH e zíper de leucina contendo 1 (APPL1) (URAKAMI, 2019).

A determinação do subtipo MODY é importante, pois os subtipos diferem em termos de idade de início, curso clínico e progressão, tipo de hiperglicemia e resposta ao tratamento (URAKAMI, 2019).

## CONCLUSÃO

Conclui-se que as formas de apresentação entre cada tipo e subtipo do diabetes se difere quanto a fisiopatologia, idade, gene, fatores de risco associados e planos terapêuticos.

Modificações no estilo de vida e o diagnóstico correto da doença são de grande importância para o manejo correto do paciente e prevenção de possíveis complicações.

Se os custos fossem menos elevados, o teste genético e diagnóstico clínico seriam relativamente fáceis de serem realizados.

Uma testagem em massa seria o ideal, pois serviria na identificação de qual patologia o paciente é portador, de modo a promover um tratamento adequado e garantir um melhor prognóstico desses indivíduos.

Além disto, a suspeita ou confirmação de um paciente acometido, permite o diagnóstico de outros familiares que desconheciam sua condição, propiciando o emprego de um tratamento ou profilaxia precoce, que certamente os protegeria do advento de complicações crônicas secundárias ao mau controle metabólico. A diferenciação fenotípica entre DM1 e DM2 pode ser desafiadora em alguns casos, tanto em adultos como em crianças. A dosagem de autoanticorpos e do peptídeo C são úteis na investigação complementar de casos de DM em que haja dúvidas quanto à classificação.

Mesmo sendo rara, a pesquisa de mutações para o diabetes tipo MODY é relevante e deve ser feita por via de painel de genes.

Os tipos mais comuns de MODY são MODY-GCK, MODY-HNF1A, MODY-HNF4A e MODY-HNF1B.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, P. *et al.* Maturity onset diabetes of young type 2 due to a novel de novo GKC mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 58(7), p. 772-5, 2014. Doi: 10.1590/0004-2730000003147.

ARSLANIAN, S. *et al.* Beta cell function and insulin sensitivity in obese youth with maturity onset diabetes of youth mutations vs type 2 diabetes in TODAY: Longitudinal observations and glycemc failure. *Pediatry Diabetes*, v. 21(4), p. 575-585, 2020. Doi: 10.1111/pedi.12998.

BILLINGS, L. K., *et al.* Variation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Influence Response to Interventions for Diabetes Prevention. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 102(8), p. 2678-2689, 2017. Doi: 10.1210/jc.2016-3429.

BROOME, D.T. *et al.* Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 106(1), p. 237-50, 2021. Doi: 10.1210/clinem/dgaa710.

CERSOSIMO, E., HERRERA, C. S., TRIPLITT, C. Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *J Bras Nefrol*, v. 36 (1), 2014. Doi: 10.5935/0101-2800.20140014.

CHEN, Y., HU, X., ZHAO, M. Clinical and genetic characteristics of maturity-onset diabetes of the young type 13: A systematic review of the literature. *Journal of Diabetes*, v. 16(3): e13520, 2024. Doi: 10.1111/1753-0407.13520.

DELVECCHIO, M., PASTORE, C., GIORDANO, P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*, v. 11(8), p. 1667- 85, 2020. Doi: 10.1007/s13300-020-00864-4.

KLEINBERGER, J. F., *et al.* Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*, v. 20(6), p. 583-90, 2018. Doi: 10.1038/gim.2017.150.

MOTA, A. F.; PARENTE, S.; FREIXO, J. O. MODY, THE STORY OF TWO SIBLING. THE RARE ALSO HAPPENS! *Birth and Growth Medical Journal*, v. 26(3), p. 188-90, 2017. Doi: 10.257553/BirthGrowthMJ.

OSTOFT, S. H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young--pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Danish Medical Journal*, v. 62(9): B4860, 2015. PMID: 26324089.

PARK, G. M., *et al.* A case of maturity-onset diabetes of the young type 4 in Korea. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, v. 28(2), p. 149-54, 2023. Doi: 10.6065/apem.2142188.094.

PARK, S. Y., GAUTIER, J. F., CHON, S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*, v. 45(5), p. 641-54, 2021. Doi: 10.4093/dmj.2021.0220.

ROBERTSON, R. P, UDLER, M. S. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2024. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=type%201%20and%20Diabetes%20mellitus&source=search\\_result&selectedTitle=6%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=type%201%20and%20Diabetes%20mellitus&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6#H1).

RODACKI, M., *et al.* Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023.

URAKAMI, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*, v. 12, p. 1047-56, 2019. Doi: 10.2147/DMSO.S179793.

VALKOVICOVA, T., *et al.* Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul*, v. 53(2), p. 110-34, 2019. Doi: 10.2478/enr-2019-0013.

## Capítulo 5

# HIPOTIREOIDISMO

**PEDRO AUGUSTO BARBOSA SILVA<sup>1</sup>**  
**ÍTALO LUCAS DA SILVA DIAS<sup>1</sup>**  
**ANNA LAURA ALVIM SOARES<sup>2</sup>**  
**BRUNO DE BARROS MIGUEZ<sup>3</sup>**  
**LUIZA RANYELE GONÇALVES REZENDE<sup>3</sup>**  
**CALEBE PERDIGÃO COTA DE ALMEIDA<sup>4</sup>**  
**CAROLINE MAYUMI OLIVEIRA UEDA<sup>5</sup>**  
**CHARLIZE DIAS ROCHA<sup>6</sup>**  
**EDUARDA MASSA SARTORI<sup>7</sup>**  
**GIOVANNA SCHWARZ MAZZUCCA<sup>8</sup>**  
**LAURA POLARINI LACERDA<sup>9</sup>**  
**LIANDRA BEZERRA DOS SANTOS<sup>10</sup>**  
**GIOVANA KAZUE BARRETO SHONO<sup>11</sup>**  
**MARIANA BUENO RIBEIRO<sup>12</sup>**

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Jataí (UFJ)
2. Discente – Medicina na Uniatenas Paracatu
3. Discente – Faculdade de Medicina de Olinda
4. Discente – Medicina da Universidade Estadual do Pará (UEPA)
5. Discente – Medicina do Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)
6. Discente – Faculdade de Medicina, Estácio de Sá - RJ
7. Discente – Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC-SP)
8. Discente – Medicina da Universidade de Taubaté
9. Discente – Medicina do Centro universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG)
10. Discente – Medicina do Centro Universitário Unifacisa - Campina Grande
11. Discente – Medicina do Centro Universitário Integrado
12. Discente – Medicina do Centro Universitário São Camilo

*Palavras-chave: Hipotireoidismo; Prevenção; Tratamento*

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica que está relacionada a deficiência de produção ou a ação dos hormônios tireoidianos. Os hormônios liberados pela glândula tireoide são a tri-iodotironina (T3) e a tetra-iodotironina (T4), sendo o hormônio estimulador da tireoide (TSH) responsável pelo controle dos níveis de T3 e T4 no organismo (VILAR, 2021).

A deficiência grave dos hormônios da tireoide está relacionada ao hipotireoidismo propriamente dito, ou seja, com manifestações clínicas. Já a deficiência em graus moderados a leves está relacionado ao hipotireoidismo subclínico (HSC) que raramente há manifestações clínicas (BRENTA, 2013).

O hipotireoidismo primário (HTP) é doença mais prevalente que corresponde a 95% dos casos de hipotireoidismo, ela está relacionada ao mau funcionamento da própria tireoide, como por exemplo em doenças autoimunes (tireoidite de Hashimoto), nutricional (pelo déficit de iodo), iatrogênica (tratamentos de radioterapia com iodo) e consumo de drogas (medicamentos que apresentam alta quantidade de iodo, tais como amiodarona, lítio e tionamidas). O hipotireoidismo secundário é quando há alteração na hipófise que causa deficiência do TSH, essa deficiência pode ocorrer devido a tumores na região, cirurgias e a própria irradiação. O hipotireoidismo terciário está relacionado a doenças hipotalâmicas que causam deficiência do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), podendo estar relacionada, por exemplo, a tumores e traumas (VILAR, 2021).

O HSC tem prevalência de até 10 vezes mais do que o próprio hipotireoidismo estabelecido, ele está relacionado à concentração de TSH acima do limite superior da normalidade com T3 e T4 normais. O diagnóstico deve ser

definido na ausência de doença hipotalâmica ou pituitária e de doenças não tireoidianas. Essa condição raramente há manifestações clínicas. A progressão do subclínico para o hipotireoidismo clínica é por volta de 3% ao ano. Os fatores de risco que contribui para essa progressão são o sexo feminino, idade  $\geq 65$  anos, TSH  $\geq 10$  mU/l, anti-TPO+, além de outros fatores como histórico de cirurgia tireoidiana ou iodo radioativo. Há consenso em iniciar o tratamento em casos de TSH  $\geq 10$  mU/l independentemente da idade ou comorbidade. Já relacionado aos casos de TSH 4,5 a 10 mU/l o tratamento dever ser individualizado, levando-se em conta fatores como idade, progressão da doença, comorbidade e no caso de mulheres que desejam engravidar (FRANCISCO, 2017).

O objetivo deste estudo foi analisar a importância do diagnóstico e tratamento adequado do hipotireoidismo.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram utilizados dados obtidos pela pesquisa nos bancos de dados da BVS. Foram utilizados os seguintes descritores: "hipotireoidismo" "tratamento" "prevenção". Desta busca foram encontrados 39 artigos que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos independentes do idioma que foram publicados nos últimos 5 anos, do período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos que estavam na forma de resumo, que não abordavam diretamente e proposta do tema e que não se adequavam aos critérios de inclusão. Além disso, foram utilizados documentos referentes à sociedade brasileira de endocrinologia e metabolismo, Ministério da Saúde e artigos científi-

cos relacionados ao tema. A partir disso, os artigos foram analisados de forma minuciosa para a coleta de informações. Nesse sentido, os dados coletados de forma descritiva, abordando os subtópicos relacionados à temática.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia

A glândula tireoide tem o peso de 10 a 20 gramas, tendo o volume maior em homens quando comparado a mulheres. Somado a isso, há aumento da tireoide com a idade e peso corporal e diminuição com elevação do consumo de iodo. O iodo é uma das matérias primas fundamentais para síntese de hormônios tireoidianos (DIAS, 2022).

A produção de hormônios da tireoide é regulada pelo TSH que estimula a síntese e secreção de T3 e T4. O TSH é inibido pelo T3 e T4 por feedback negativo e sofre estímulo pelo TRH. O desequilíbrio dessa regulação que promove o aumento da produção do TSH que pode cursar com o hipotireoidismo, estando relacionado a vários possíveis fatores causas, seja um hipotireoidismo primário ou central (DIAS, 2022).

A etiologia mais comum do mundo de hipotireoidismo em pacientes que apresentam ingestão adequada de iodo é a tireoidite de Hashimoto que é causada pela destruição do tecido tireoidiano devido a uma resposta autoimune. Já o bócio é a causa mais comum do mundo de hipotireoidismo, ocorrendo devido a deficiência da ingestão de iodo. Outras causas que podem causar a doença são tireoidectomia, tratamentos com radioiodo e radioterapia (DIAS, 2022).

### Manifestações Clínicas

No HTP as manifestações costumam ser discretas e insidiosas. Inicialmente costuma-se

apresentar retenção de líquido e edema (principalmente periorbital), além de cansaço, intolerância ao frio e confusão mental. Como a tireoide está relacionada à regulação do metabolismo, sua alteração, como no caso da doença, pode se refletir em manifestações clínicas em diferentes sistemas. Pode-se apresentar manifestações metabólicas (ganho de peso, hipotermia), neurológicas (amnesia, parestesia de mãos e pés), psiquiátricas (alterações personalidade, demência e depressão), dermatológicas (edema facial, cabelos ressecados, pele seca e espessa), oculares (edema periorbital e ptose das pálpebras), gastrointestinais (constipação), ginecológicas (menorragia ou amenorreia secundária) e cardiovasculares (bradicardia, cardiomegalia e derrames pericárdicos) (BRAUNSTEIN, 2022).

O hipotireoidismo secundário é menos comum, os sinais e sintomas estão relacionados a outros órgãos endócrinos que são controlados pelo eixo hipotálamo-hipófise. Em mulheres, por exemplo, suspeita-se dessa causa quando há história de amenorreia em vez de menorragia e alterações sugestivas no exame físico. Outras manifestações clínicas podem ser pele e cabelos secos, mas não ásperos, despigmentação da pele, mamas com atrofia e pressão arterial diminuída. Não há cardiomegalia e derrame pericardio. A hipoglicemia secundária é mais comum (BRAUNSTEIN, 2022).

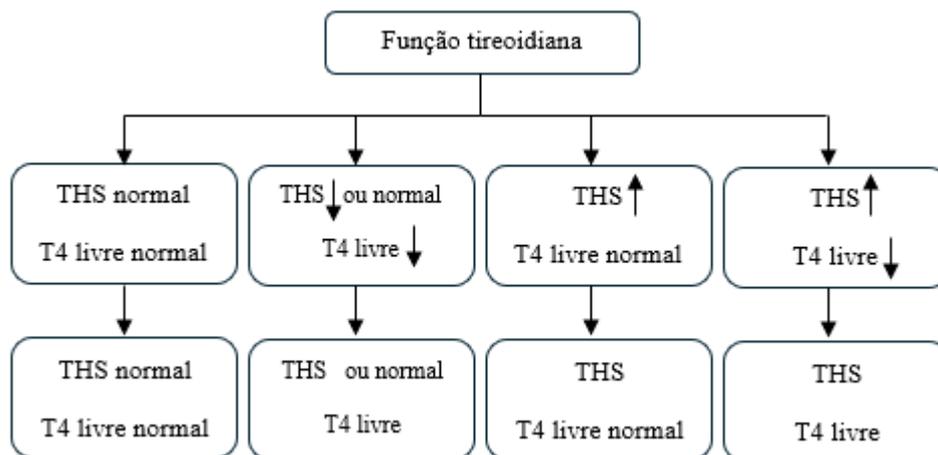
### Diagnóstico

O diagnóstico se dá através de exames laboratoriais, uma vez que os sinais e sintomas são inespecíficos. Na suspeita de hipotireoidismo, pede-se exames. No primeiro exame, pede-se o TSH. Se aumentado, pede-se novamente o exame associado também ao T4 livre, possibilitando, com isso, o diagnóstico de hipotireoidismo (TSH alto e T4 baixo) ou HSC (se TSH aumentado com T4 livre normal). Para o caso

de TSH normal, mas com clínica sugestiva, repete o TSH junto com T4 livre para investigação de hipotireoidismo central (SOUZA, 2020).

Na tabela abaixo mostra a classificação do hipotireoidismo de acordo com os valores do TSH e T4 livre (**Tabela 5.1**).

**Tabela 5.1** Classificação do hipotireoidismo de acordo com os valores de hormônio tireoestimulante (TSH) e T4 livre



**Fonte** Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes, 2017

O rastreamento não é feito de rotina, é feito em casos de gestantes, mulheres com mais de 60 anos ou em pessoas com fatores de risco para desenvolver hipotireoidismo como, por exemplo, indivíduos com doenças autoimunes associadas, com histórico familiar, que sofreu irradiação no pescoço e/ou radioterapia, com histórico de retirada tireoide ou disfunção, síndrome de *down*, transtornos psiquiátricos, demência, uso de fármacos (amiodarona e lítio), hiperprolactinemia, manifestações cardíacas (arritmia e insuficiência cardíaca congestiva) e insuficiência suprarrenal (FRANCISCO, 2017).

Deve-se fazer o rastreio nessas condições, além de tratar pessoas que já apresentam a doença, a fim de evitar o agravamento do quadro, tendo em vista que o não diagnóstico e o seu respectivo tratamento, podem causar morbidade significativa e maior gravidade para o indivíduo (BRAUNSTEIN, 2022).

**Tratamento**

A droga de escolha para o tratamento do hipotireoidismo é a levotiroxina, administrada preferencialmente pela manhã 30 minutos antes

da refeição. Ela é um hormônio sintético semelhante ao T4 endógeno. O tratamento com ela objetiva reduzir os níveis elevados de TSH para os valores de referência (ANTONELLI, 2021).

A dose diária em adultos varia de 1,6 a 1,8 mg/kg/dia. Em crianças, normalmente, necessitam de doses mais altas. Adultos jovens e saudáveis podem iniciar com dose total, já idoso com doença coronária e a doença grave e crônica, recomenda-se iniciar 12,5 a 25 mg/dia do medicamento, progredindo a dose a cada 4 semanas. Medicamentos como bisfosfonatos, inibidores de prótons e sulfato ferroso interferem na absorção da tiroxina. Deve-se monitorizar o TSH a cada 4-8 semanas após iniciar tratamento ou alterar a dose. Após atingir a dose adequado do medicamento, deve-se realizar TSH de 6 a 12 meses (FRANCISCO, 2017) (**Tabela 5.2**).

**Tabela 5.2** Doses de reposição da levotiroxina

Idade	Dose(µg/kg/dia)
Neonatos	10 a 15
3 a 12 meses	6 a 10
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 5
10 a 16 anos	2 a 4

16 a 65 anos	1,6 a 1,8
>65 anos	1,6

Fonte Endocrinologia Clínica 7ª edição, 2021

A meta dos níveis do TSH são os valores de 1,0 e 2,5 mU/l em pessoas mais jovens (< 60 anos) e de 4 e 6 mU/l em indivíduos com mais de 70 anos. No caso de apresentar uma diminuição abaixo dos valores de referência do TSH, deve-se reduzir a dose do medicamento (VILAR, 2021) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 Metas na reposição de levotiroxina em adultos, de acordo com a faixa etária

Idade(anos)	Nível de TSH (mU/l)
20 a 60	1 a 2,5
60 a 70	3 a 4

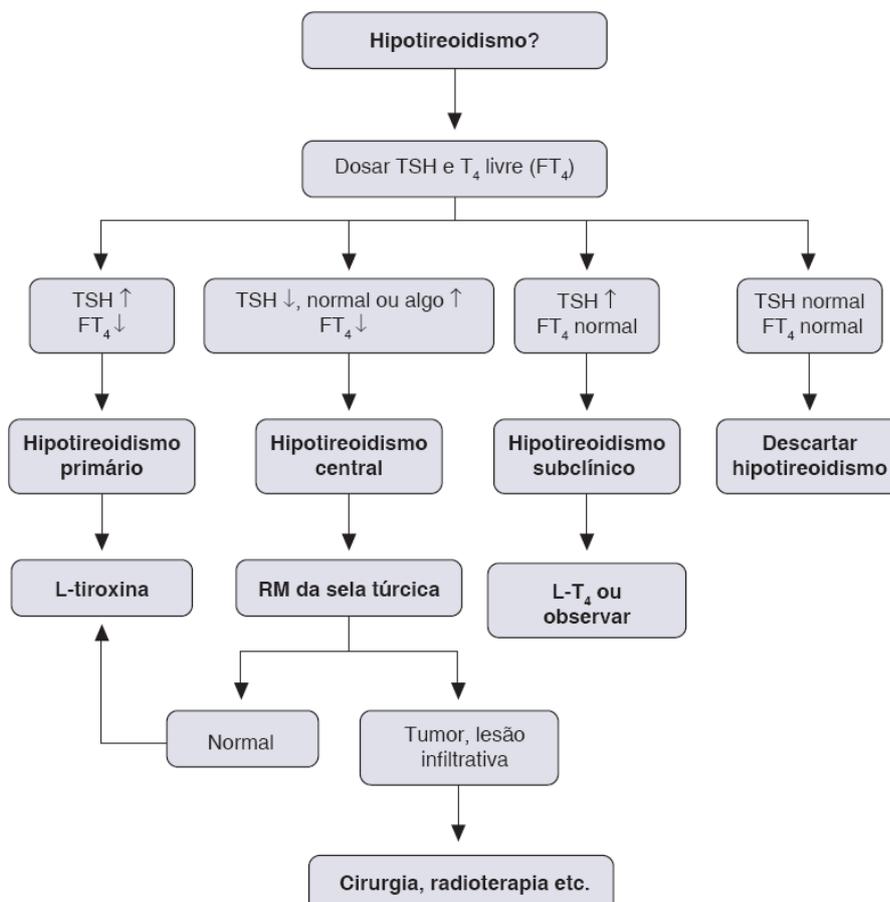
>70	4 a 6
-----	-------

Fonte Adaptada de Brenta *et al*, 2013

No hipotireoidismo primário trata-se com levotiroxina. Já no hipotireoidismo central, deve-se pedir uma ressonância magnética de células túrgidas e se caso notar presença de tumor ou lesão infiltrativa, deve-se fazer cirurgia ou radioterapia ou outro tratamento a depender da particularidade das condições do indivíduo. No caso de HS, pode-se tratar com levotiroxina ou manter seguimento com observação das condições clínicas e laboratoriais do paciente (VILAR, 2021).

A seguir mostra-se o algoritmo para diagnóstico e tratamento dos pacientes com suspeita de hipotireoidismo (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 Diagnóstico e tratamento dos pacientes com suspeita de hipotireoidismo



Fonte Endocrinologia Clínica 7ª edição, 2021

## CONCLUSÃO

Nessa perspectiva, a suspeita diagnóstica e o respectivo tratamento são importantes, pois se postergado ou feito de maneira inadequada, há um agravamento dos sinais e sintomas do paciente, com aumento da morbimortalidade,

sendo, com isso, importante o diagnóstico e tratamento de modo precoce, a fim manter o nível hormonal adequado e logo, um bom funcionamento do organismo, livre de complicações da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONELLI, A.; WARTOFSKY, L.; MICCOLI, P. Editorial: Levothyroxine Therapy in Patients With Hypothyroidism. 20 jul. 2021. DOI 10.3389/fendo.2021.734895. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329437/>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRAUNSTEIN, G. D. Hipotireoidismo. Manual MSD, ago. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/hipotireoidismo>. Acesso em: 21 abr. 2024.

BRENTA, Gabriela. *Et al.* Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. jun. 2013. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RyCDtMtQqCK-P5vG8hVSwpQC/?lang=pt#ModalTutors>. Acesso em: 2 maio 2024.

DIAS, D.S. R *et al.* Hypothyroidism: from pathophysiology to treatment. 22 mar. 2022. DOI 10.34117/bjdv8n3-301. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/45473>. Acesso em: 2 maio 2024.

FRANCISCO, B. Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes. 7ª edição, p. 150-154, 2017.

SOUZA, L. S. L. PROTOCOLO HIPOTIREOIDISMO. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, 2020.

VILAR, L. Endocrinologia Clínica 7ª edição, p. 529-554, 2021.

## Capítulo 6

# ABORDAGEM MULTIFATORIAL DA DIABETES MELLITUS TIPO II

**BERNARDO RODARTE CASTELAR BRITO<sup>1</sup>**  
**LUCAS BAIÃO REIS MARTINS<sup>1</sup>**  
**MARCELO PASTORINI JURGILAS MOURÃO COUTINHO<sup>1</sup>**  
**MATHEUS FARIA DE FONSECA<sup>1</sup>**

1. Discente – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

*Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo II; Hiperglicemia; Síndrome Metabólica*

## INTRODUÇÃO

A diabetes é um grupo de distúrbios metabólicos heterogêneos que apresentam em comum a hiperglicemia, que é resultante de defeitos na ação ou secreção da insulina. A insulina é um hormônio hidrossolúvel produzido pelas células beta pancreáticas com efeito anabólico, favorecendo a captação de glicose, glicogênese, síntese proteica, síntese de triglicerídeos e síntese de DNA, sendo fundamental para o controle glicêmico no sangue. Dentre os casos de diabetes, cerca de 90% a 95% dos casos são diabetes mellitus tipo 2 (RICHARDSON, 2021). Essa síndrome metabólica envolve a resistência e deficiência da produção de insulina e a sua causa é complexa, sendo influenciada por inúmeros fatores. Alguns dos fatores de risco são modificáveis, tais como idade e genética, no entanto, outros fatores como dieta e nível de atividade física são definidos e diretamente relacionados com o estilo de vida do paciente, como o sedentarismo e maus hábitos alimentares. Os fatores ligados ao estilo de vida são apontados como os principais responsáveis pelo considerável aumento dos casos mundiais de DM2, tendo esses triplicado entre 2000 e 2019 (TINAJERO *et al.*, 2021). Os principais sintomas clínicos dessa síndrome são poliúria, polifagia, hiperglicemia, polidipsia, e seu diagnóstico consiste na avaliação da clínica do paciente e de exames laboratoriais, tais como glicemia em jejum ( $\geq 126$  mg/dL), glicemia ao acaso ( $\geq 200$  mg/dL), hemoglobina glicada ( $\geq 6,5\%$ ), glicemia duas horas após sobrecarga de 75 gramas de glicose ( $\geq 200$  mg/dL) (RICHARDSON, 2021).

Os objetivos desse estudo foram analisar a fisiopatologia e complicações da diabetes mellitus tipo 2 para pacientes acometidos com tal síndrome.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de Fevereiro a Maio de 2024 por meio de pesquisas nas bases de dado Pubmed e SciELO. Foram utilizados os descritores “Diabetes Mellitus tipo II”; “Hiperglicemia”; “Síndrome Metabólica”. Desta forma foram encontrados 617 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados ou que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura e análise para coleta dos dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Epidemiologia, Fisiopatologia, Fatores de Risco, Diagnóstico, Complicações e Tratamento.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

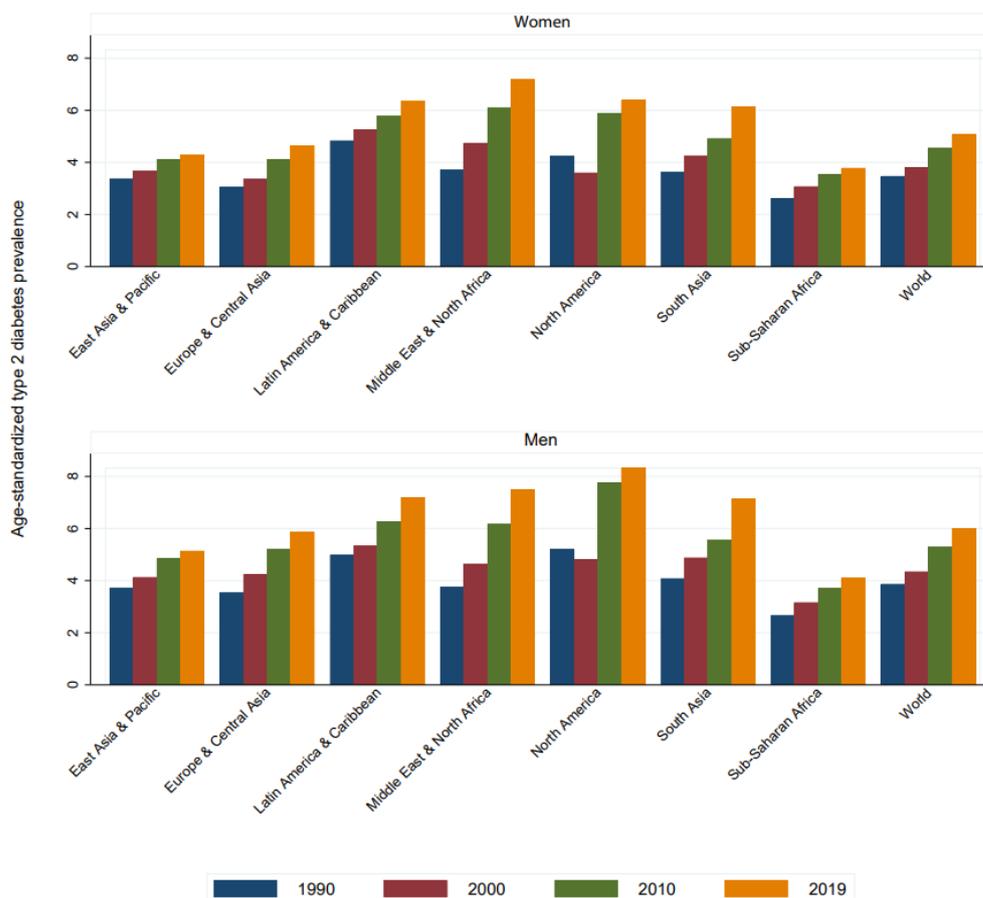
### Epidemiologia

De acordo com a Federação Internacional do Diabete (IDF), em 2019, causou 4,2 milhões de mortes (GALICIA-GARCIA, 2020) A diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é a principal forma de Diabetes, correspondendo cerca de 90%. O aumento da prevalência da DM2 ao redor no mundo é notável nas últimas três décadas (**Gráfico 6.1**). De acordo com o *Global Burden of Disease* (GBD), em 1990 essa estatística era de 3,9% em homens e 3,5% em mulheres, enquanto hoje esse número é de 6,0% em homens e 5,0% em mulheres. As diferenças fisiológicas entre homens e mulheres são causadas pela diferença nos cromossomos sexuais e hormônios sexuais. Sob esse âmbito, as mulheres apresentam

mudanças mais drásticas hormonais devido a fatores reprodutivos. Além disso, o aspecto do comportamento é relevante levando em conta as

diferentes dietas, exposição a certas substâncias, estilos de vida, estresse e atitudes em relação à prevenção da doença (KAUTZKY-WILLER *et al.*,2016).

**Gráfico 6.1** Prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2



**Fonte** TINAJERO *et al.*, 2021

O Oriente Médio e o Norte da África foram as regiões que tiveram o maior crescimento de índice de prevalência; uma vez que essas regiões passaram por transições rápidas, como a urbanização, declínios na qualidade nutricional e aumento do comportamento sedentário (TINAJERO *et al.*, 2021). A maioria de indivíduos com DM2 vive em países de baixa e média renda, porém as maiores taxas de prevalência da doença são vistas em países de alta renda, onde a classe mais desfavorecida é afetada de forma desproporcional nesses países (KAUTZKY-WILLER *et al.*,2016). A incidência de Diabetes

Mellitus tipo 2 aumenta com a idade, ela se manifesta mais com mais frequência entre 55 a 59 anos, manifestando levemente mais cedo entre os homens. Não foram observadas mudanças significativas em relação a distribuição quanto á faixa etária, no entanto com o aumento da obesidade, espera-se que a DM2 aumente entre grupos mais jovens (TINAJERO *et al.*, 2021). Ademais, outro desafio é a subnotificação dos casos de diabetes, visto que 1 em 3 diabéticos não são diagnosticados, o que equivale à 232 milhões de pessoas (GALICIA-GARCIA,

2020). No Brasil, estima-se que 1 a cada 10 brasileiros possui o diagnóstico de diabetes, e destes apenas 68,2% têm ciência do seu diagnóstico. Dessa forma, a maioria dos diabéticos brasileiros estão sob tratamento com medicações e menos desses da metade tem níveis de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) inferiores a 6,5%, que corresponde a diabetes controlada. Grande porção que desconhecem seu diagnóstico são residentes da região norte do país, tem baixo nível socioeconômico, não tem plano de saúde e são beneficiários do programa bolsa família (LUÍS, 2023).

### **Fisiopatologia**

Ao contrário da diabetes tipo 1, onde há destruição das células beta pancreáticas e conseqüentemente uma deficiência absoluta de insulina, na diabetes mellitus tipo 2 há produção de quantidades adequadas desse hormônio pelo pâncreas, porém ocorre uma baixa sensibilidade dos tecidos-alvo aos efeitos metabólicos da insulina, por possuírem uma sensibilidade diminuída a ela. A resistência à insulina faz com que ela não consiga exercer seus papéis metabólicos, o que prejudica a capacidade das células de utilizar e armazenar adequadamente carboidratos, resultando em níveis elevados de glicose no sangue e gerando hiperglicemia (RICHARDSON, 2021). Além disso, essa resistência também leva a um aumento compensatório na produção de insulina pelo pâncreas, resultando em hiperinsulinemia. Esse aumento na produção de insulina é uma tentativa do corpo de compensar a resistência ao hormônio e manter a homeostase da glicose. Inicialmente, os níveis de glicose no sangue até podem permanecer dentro da faixa normal, devido à essa ação compensatória da insulina, no entanto, à medida que a resistência à insulina persiste, as células beta pancreáticas podem se tornar sobrecarregadas e eventualmente começar a falhar em manter essa hiperprodução compensatória

de insulina. Isso pode levar a um declínio na capacidade do organismo de controlar os níveis anormalmente altos de glicose no sangue, resultando em uma hiperglicemia progressiva e no desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 (GALICIA-GARCIA, 2020). O desenvolvimento da DM2 é multifatorial e geralmente ocorre ao longo de um período de vários anos. Processos inflamatórios e estresse oxidativo desempenham um papel importante na fisiopatologia do diabetes tipo 2. A obesidade, por exemplo, está associada a um estado inflamatório crônico, no qual os ácidos graxos livres liberados pelos tecidos adiposos podem interferir na sinalização da insulina e na função das células beta, contribuindo para a resistência e para a disfunção metabólica. Além disso, o estresse oxidativo resultante do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pode danificar as células beta e agravar a resistência à insulina. O excesso de peso pode levar ao acúmulo de tecido adiposo visceral, que desempenha um papel importante na regulação do metabolismo da glicose e da insulina. O acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática) por exemplo, pode aumentar a resistência à insulina e gerar gliconeogênese descontrolada, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia (GALICIA-GARCIA, 2020). Fatores ambientais, como estilo de vida sedentário e dieta inadequada, contribuem de forma importante no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Uma dieta rica em gorduras saturadas, açúcares refinados e calorias em excesso, juntamente com a falta de atividade física, aumenta o risco de obesidade e de desenvolvimento de resistência à insulina.

### **Fatores de Risco**

- Obesidade (especialmente acúmulo de gordura visceral), sedentarismo e alimentação:

A obesidade é o fator de risco mais proeminente para DM2 e está associada a anormalida-

des metabólicas resultando em resistência à insulina. Cerca de 90% dos pacientes desenvolvem DM2 em decorrência de excesso de peso, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011). Sedentarismo é outro fator de risco importante. Há três benefícios principais da atividade física para a prevenção do diabetes tipo 2: a melhora da captação de glicose, aumento da sensibilidade à insulina e a capacidade de melhorar ou até mesmo reverter a inflamação e o estresse oxidativo, que são fatores predisponentes para DM2 (GALICIA-GARCIA, 2020). A alimentação também se relaciona diretamente com esse tipo de diabetes, pois, se não for balanceada, pode predispor o surgimento de obesidade.

- **Doença do ovário policístico (PCOS):**

Gera o aumento acentuado da produção de androgênios ovarianos e também da resistência à insulina. Mesmo que a patogênese da PCOS seja pouco esclarecida, resistência insulínica e hiperinsulinemia são encontradas em cerca de 8 a cada 10 mulheres com PCOS, e as consequências a longo prazo incluem maior risco de desenvolver diabetes mellitus do tipo 2 (CARREAU *et al.*, 2015).

- **Componente genético:**

Em alguns estudos com gêmeos, descobriu-se que gêmeos monozigóticos têm uma taxa de concordância (proporção em que dois indivíduos apresentam uma característica semelhante) muito maior (96%) do que gêmeos dizigóticos, o que sugere fortemente que o DM2 tem uma ligação genética. Além disso, descobriu-se que 40% dos parentes de primeiro grau de pessoas com DM2 podem acabar desenvolvendo diabetes, em comparação com apenas 6% da população geral, ou seja, ter um parente próximo com DM2 aumenta bastante o risco de desenvolver a doença (WU, 2014).

- **Tabagismo:**

Fumantes têm mais probabilidade de acumular gordura central do que não fumantes, e

sabe-se que o fumo induz resistência à insulina e respostas compensatórias de secreção de insulina, o que poderia explicar o aumento do risco de DM2 em pessoas que fumam (ZHENG *et al.*, 2018).

- **Outros fatores:**

Muito tem sido estudado sobre como as bactérias do intestino afetam o diabetes tipo 2. Por exemplo, descobriu-se que pessoas com diabetes têm menos quantidade de certos tipos de bactérias intestinais que produzem uma substância chamada butirato. Além disso, a poluição do ar também pode aumentar o risco de diabetes, especialmente em países em desenvolvimento, onde a urbanização rápida trouxe muita poluição. Alguns medicamentos, como estatinas e betabloqueadores, também podem aumentar o risco de diabetes (ZHENG *et al.*, 2018).

### **Diagnóstico**

O diabetes mellitus é um comum diagnóstico feito pelos médicos de família, sendo de extrema importância. O Diabetes não diagnosticado, e conseqüentemente, não controlado pode causar amputação de membros, cegueira, insuficiência renal e doenças vasculares. O diagnóstico pode ser feito com o teste de glicemia em jejum igual ou maior que 126 mg/dL ou um teste oral de tolerância a glicose (TTOG), que mede a glicemia após 2 horas da sobrecarga glicêmica, maior ou igual que 200 mg/dL, também pode ser feito pelo exame de Hemoglobina Glicada, que mede a média glicêmica nos últimos 120 dias, maior ou igual que 6,5%. Os resultados devem ser confirmados com os mesmos testes no dia seguinte. A *American Diabetes Association* recomenda o rastreamento anual da diabetes em pacientes com 45 anos ou mais, ou em pacientes mais jovens com fatores de risco (PIPPITT *et al.*, 2016) Além dos testes laboratoriais o médico tem que se atentar aos sintomas clínicos, como a polifagia, polidipsia, poliúria,

infecções frequentes de rins, pele e bexiga, for-  
migamento nas mãos e nos pés, como também  
a demora para cicatrização de feridas.

### Complicações

O tratamento negligente e inadequado da  
DM2 pode levar a diferentes complicações que  
afetam bruta e a qualidade de vida. Se-  
gundo um estudo publicado em 2020 (VOS,  
2020) sobre a carga global das doenças, identi-  
ficou a diabetes como um importante fator de  
anos perdidos por incapacidade. Grande parte  
dessa incapacidade causada pela diabetes se  
deve pelas suas complicações microvasculares,  
são elas: nefropatia, retinopatia, neuropatia e  
amputações de membros inferiores. Além das  
macrovasculares, as doenças cardiovasculares  
(NEVES *et al.*, 2023).

A nefropatia é assintomática no início, cuja  
primeira manifestação é a presença de uma  
pequena quantidade de proteína na urina, carac-  
terizando a microalbuminúria, que pode ser de-  
tectada nos exames de urina de rotina, o ideal é  
seu diagnóstico precoce evitando assim a evo-  
lução para insuficiência renal (WU, 2014).

A retina é uma das regiões mais vasculari-  
zadas do corpo, dessa forma a hiperglicemia  
crônica pode causar danos microvasculares aos  
vasos da retina, o que pode causar edema ou he-  
morragia tanto na retina quanto no humor vítreo  
devido a permeabilidade vascular, caracteri-  
zando assim uma retinopatia diabética (WU,  
2014). Essa complicação pode levar a perda da  
visão se o paciente não tiver um acompanha-  
mento adequado.

A neuropatia diabética pode causar úlceras  
nos pés, amputações, problemas de cicatrização  
e disfunção sexual. A neuropatia corresponde à  
perca de sensibilidade nos pés, levando a for-  
mação de calos e úlceras, podendo resultar em  
infecções de pele, como a celulite, e dos ossos  
do pé, como por exemplo a osteomielite, e pode

evoluir para a gangrena, esses achados caracte-  
rizam o pé diabético. As disfunções sexuais são  
comuns em pessoas jovens diabéticas, uma vez  
que causa danos ao tecido dos corpos caverno-  
sos (WU, 2014).

As doenças cardiovasculares são uma das  
principais causas de mortalidade e morbidade  
devido á DM2. O estresse oxidativo é o meca-  
nismo essencial para essa evolução, uma vez  
que ele participa da formação das placas atero-  
motosas nos vasos e contribui para oxidação de  
lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Para  
prevenir tais problemas, como a doença arterial  
coronariana ou insuficiência cardíaca, é neces-  
sário o tratamento com os anti-hipertensivos e  
controlar LDL (WU, 2014).

Além das complicações crônicas, as com-  
plicações agudas também são potencialmente  
graves, são elas: Hipoglicemia, Cetoacidose Di-  
abética (CAD) e Síndrome hiperosmolar hiper-  
glicêmica não cetótica (SHHNC). A hipoglice-  
mia geralmente é uma queda acentuada dos ní-  
veis de açúcar no sangue, podendo ser causada  
por um excesso de medicamentos ou insulina,  
muito tempo se alimentar ou atividade física  
de alta intensidade. A clínica é tontura, sudo-  
rese e se não tratada pode resultar em perda de  
consciência ou convulsões. Já a CAD ocorre  
principalmente na diabetes mellitus tipo 1, po-  
rém também pode ocorrer na DM2, essa pato-  
logia está associada a produção exacerbada de  
corpos cetônicos devido a hiperglicemia. Os  
sintomas incluem polidipsia, poliúria, vômitos  
e náuseas, e se não tiver o acompanhamento  
adequado pode ser fatal. A SHHNC é uma com-  
plicação predominantemente em indivíduos  
com DM2, é caracterizada pela hiperglicemia,  
desidratação e o aumento da concentração de  
eletrólitos do sangue. A clínica consiste em po-  
lidipsia, poliúria, fraqueza e convulsões (RE-  
WERS, 2018). Os pacientes com DM2 são mais  
suscetíveis a infecções, devido a problemas de  
imunidade e ao dano aos vasos sanguíneos que

favorecem o crescimento de microrganismos, principalmente as infecções do trato urinário, infecções fúngicas e bacterianas, que se não tratadas de maneira correta pode evoluir gravemente.

Evidências epidemiológicas mostram que o diabetes pode aumentar o risco do desenvolvimento de cânceres, como o câncer colorretal, câncer de fígado, câncer de bexiga, câncer de rim e de mama. O DM2 e o câncer compartilham diversos fatores de risco como idade, obesidade, tabagismo, sedentarismo e dieta (WU, 2014). A hiperinsulinemia devido à resistência à insulina, a hiperglicemia, a desregulação dos hormônios sexuais, o estresse oxidativo e as citocinas inflamatórias potencialmente contribuem para carcinogênese, todos esses fatores causados pelo DM2 (SHAHID, 2021).

### **Tratamento**

O tratamento da DM2 consiste em manter os níveis glicêmicos normais, seja através da dieta, prática de exercícios físicos ou pelo uso de medicamentos. Uma dieta saudável é um dos pilares fundamentais do controle da diabetes, por isso um acompanhamento de um nutricionista é extremamente recomendado. Além disso, a atividade física também é muito relevante, ajudando na perda de peso e no controle de açúcar no sangue. Outro fator indispensável é a medição da glicemia, através do glicosímetro, que dependendo da condição do paciente pode ser necessário aferir várias vezes ao dia ou após um exercício, e é necessário manter registros dos números para compartilhar o médico responsável. Atualmente, existem diversas opções que podem ser utilizadas sozinhas ou em associações, a metformina é normalmente o primeiro a ser prescrito na DM2, esse remédio é

responsável por melhorar a sensibilidade à insulina, assim como as tiazolidinedionas. As sulfonilureias auxiliam as células beta pancreáticas a secretar insulina, exemplos como a gliburida, glipizida e glimepirida. Os inibidores DPP-4 diminuem os níveis glicêmicos, sitagliptina, saxagliptina e linagliptina são exemplos. Já os agonistas do receptor GLP-1 são medicamentos injetáveis que retardam a digestão e também ajudam na redução glicêmica, são esses exenatida, liraglutida e semaglutida. Os inibidores do SGLT2 afetam a função renal impedindo o retorno da glicose para a corrente sanguínea, assim a glicose é eliminada na urina, são exemplos dessa classe a canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. Além desses medicamentos, o médico responsável também pode prescrever anti-hipertensivo e remédios para o controle do colesterol, se necessário. Já o tratamento com insulina era utilizado em último caso na DM2, porém atualmente é prescrito mais precocemente se os medicamentos citados e as mudanças de hábito não normalizarem os níveis glicêmicos (NAUCK *et al.*, 2021 & MAYO CLINIC, 2023).

### **CONCLUSÃO**

Este capítulo destaca as principais informações e a importantes do acompanhamento da diabetes mellitus tipo 2, tanto por profissionais da saúde quanto pelos próprios afetados por essa patologia. A tomada correta de decisões é primordial para evitar complicações para o paciente, juntamente com o diagnóstico precoce e a terapêutica eficiente e individualizada em cada caso, uma vez que o profissional de saúde e o paciente são aliados na busca por uma boa qualidade de vida para o paciente diabético.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARREAU AM, BAILLARGEON JP. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Jan;15(1):564. doi: 10.1007/s11892-014-0564-3. PMID: 25398203.

GALICIA-GARCIA, U. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 17, p. 1–34, 30 ago. 2020.

KAUTZKY-WILLER, A.; HARREITER, J.; PACINI, G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, v. 37, n. 3, p. 278–316, 1 jun. 2016.

MAYO CLINIC. Type 2 diabetes - diagnosis and treatment. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199>.

NAUCK, M. A.; WEFERS, J.; MEIER, J. J. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, v. 9, n. 8, 25 jun. 2021.

NEVES, R. G. *et al.* [Complications due to diabetes mellitus in Brazil: 2019 nationwide study]. *Ciencia & Saude Coletiva*, v. 28, n. 11, p. 3183–3190, 1 nov. 2023.

PIPPITT, K.; LI, M.; GURGLE, H. E. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American Family Physician*, v. 93, n. 2, p. 103–109, 15 jan. 2016.

REWERS, A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: Cowie, C. C. *et al.* *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Capítulo 17. PMID: 33651551.

RICHARDSON, C. R. *et al.* *Management of Type 2 Diabetes Mellitus*. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan, 2021.

SHAHID, R. K. *et al.* Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. *Cancers*, v. 13, n. 22, p. 5735, 16 nov. 2021.

TINAJERO, M. G.; MALIK, V. S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 50, n. 3, p. 337–355, set. 2021.

TONACOLAB, VELASQUEZ-MELENDEZ G, MOREIRA AD, ANDRADE FCD, MALTA DC, FELISBINO-MENDES MS. Conhecimento do diagnóstico, tratamento e controle do diabetes mellitus no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2023; 57:75. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057005167>.

VOS, T. *et al.* Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and territories, 1990–2019: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 17 out. 2020.

WU, Y. *et al.* Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, v. 11, n. 11, p. 1185–1200, 6 set. 2014.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 88–98, 8 dez. 2018.

## Capítulo 7

# DERMATITE FOTOALÉRGICA

AMANDA MELLO ALVES<sup>1</sup>  
ANA CAROLINA STRAPAZZON<sup>1</sup>  
EDUARDO MENDONÇA AZAMBUJA<sup>1</sup>  
ELOIZA CRISTINA BRINGHENTI DA SILVA<sup>1</sup>  
FERNANDA RAFAELA DA ROCHA<sup>1</sup>  
GABRIEL RECK BRENTANO<sup>1</sup>  
GABRIEL VERONEZE CANTELLI<sup>1</sup>  
GIANNA CAROLINNE GRAFF CALETTI<sup>1</sup>  
JÚLIA HASEGAWA RODRIGUES<sup>1</sup>  
KETELIN ROOS TIRLONI<sup>1</sup>  
MANUELA GRIGOLETTO ANGNES<sup>1</sup>  
MARIA ANTÔNIA ORLANDINI<sup>1</sup>  
PEDRO MEDEIROS BEDER REIS<sup>1</sup>  
YOHANNA DOS SANTOS POHLMANN<sup>1</sup>  
MELISSA THIESEN TUMELERO<sup>2</sup>

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).
2. Docente – Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF)

*Palavras-chave:* Dermatite fotoalérgica; Alergia; Fototoxicidade

## INTRODUÇÃO

A dermatite fotoalérgica é classificada como uma variante da dermatite de contato alérgica, sendo resultante quando há exposição de determinadas substâncias à radiação ultravioleta, a qual ocasiona alterações estruturais desse elemento, o tornando sensibilizante. Desse modo, pode-se afirmar que a dermatite fotoalérgica é uma reação inflamatória exagerada decorrente da exposição solar, desencadeada pelo contato com elementos químicos ou consumo de medicamentos, sendo, assim, também conhecida como fotossensibilidade.

Um dos exemplos mais comuns de dermatite fotoalérgica é aquela desencadeada pela utilização de anti-histamínicos de uso tópico. As demais substâncias que podem desencadear esse quadro são os perfumes, os anti-inflamatórios não esteroides, os antissépticos usados em xampus e sabonetes, a eosina de batons e as quinonas usadas em tônicos capilares (RIVITTI, 2018).

## MÉTODO

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica focada na temática da Dermatite Fotoalérgica. Para garantir a integridade e atualidade da pesquisa, estabeleceram-se critérios específicos de seleção. Foram considerados apenas artigos científicos, capítulos de livros, teses e dissertações de livre acesso por meio de canais digitais. As palavras-chave utilizadas na busca foram "Dermatite Fotoalérgica", "Alergia", "Fototoxicidade", "Eczema" e "Fotossensibilidade". As ferramentas de busca empregadas foram PubMed, *UpToDate* e Google Acadêmico.

Os materiais selecionados foram criteriosamente avaliados quanto à sua relevância para o tema da dermatite fotoalérgica. Aqueles que

não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos, como aqueles sem acesso integral ou publicados fora do período estipulado (2010-2023). Os resultados da revisão foram organizados em tópicos que abordaram a Epidemiologia, Fisiopatologia, Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamentos da dermatite fotoalérgica.

Além da revisão bibliográfica, foram consultados livros-base e portais de pesquisa amplamente utilizados pela comunidade científica para aprofundar a compreensão desses tópicos. Essa abordagem metodológica possibilitou uma análise abrangente e fundamentada sobre a dermatite fotoalérgica, contribuindo para a produção de conhecimento científico atualizado e confiável nessa área.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia

A priori, é necessário ressaltar que a Dermatite Fotoalérgica (DFA) é pouco prevalente quando comparada a dermatites atópicas e outras dermatites alérgicas (FRANSWAY, 2023), motivo ao qual a definição epidemiológica da DFA apresenta grandes limitações, não apresentando índices de prevalência definidos, tendo a variação em centros de dermatologia de 5% a 15% para a fototoxicidade e de 4% a 8% para fotoalergia (BOLOGNIA *et al.*, 2015).

Furocumarinas, como os psoralenos, são substâncias produzidas por uma variedade de plantas, e desencadeiam reações fototóxicas na pele quando estimuladas pela luz ultravioleta. Essas reações cutâneas são denominadas fitofotodermatoses, e estão intrinsecamente relacionadas com as dermatites fotoalérgicas (REIS, 2010). Ademais, é válido ressaltar que estão documentadas cerca de 393 drogas com potencial fotossensibilizante, mas há variação quanto à capacidade de indução de reação fotoalérgica

por cada agente (HOFMANN & WEBER, 2021).

### **Fisiopatologia**

Sabe-se que a fisiopatologia da dermatite fotoalérgica é multifatorial, uma vez que envolve fatores imunológicos e ambientais. Além disso, a fotoalergia é uma fotodermatose desencadeada pela exposição à luz solar com medicamentos ou produtos tópicos sobre a epiderme, os quais reagem com os raios ultravioletas e mudam a estrutura química das substâncias (RIVITTI, 2018).

A dermatite fotoalérgica caracteriza-se pelo aumento da reatividade cutânea à luz ultravioleta com base imunológica, essa resposta alérgica ocorre em um pequeno número de indivíduos pré-sensibilizados por drogas tópicas e radiação ultravioleta. Dessa maneira, percebe-se que essa fisiopatologia tem um período de incubação, pois não se manifesta na primeira exposição, apresenta alteração química do fotosensibilizante, é uma reação que ocorre à distância pela permanência à exposição solar desprotegida e que pode ser ocasionada por resíduos de cosméticos, cremes corporais e, até mesmo, protetores solares que ficaram sobre a pele (RIVITTI, 2018).

As principais drogas causadoras dessa fisiopatologia são: psoralênicos, sulfas, diuréticos derivados da sulfonilamida, sulfonilureias, fenotiazídicos e anti-histamínicos, tetraciclina, griseofulvina, salicilanilidas halogenadas (RIVITTI, 2018).

Nesse caso, o produto químico exógeno aplicado combina-se com a proteína da pele e transforma-se em um fotoantígeno. Na fase em que ocorre a sensibilização, os fotoantígenos são captados pelas células da epiderme e transportados para os gânglios linfáticos locais, onde células T específicas do antígeno serão geradas. Já a fase inflamatória ocorre somente quando há

nova exposição ao produto químico e a mais radiação. Contudo, o desenvolvimento da dermatite alérgica depende também de fatores imunológicos e de histocompatibilidade, visto que alguns indivíduos são mais suscetíveis a desenvolverem a patologia que outros (GUENTHER *et al.*, 2022).

Tendo em vista esses fatores, observa-se que o Comitê Científico da Segurança do Consumidor da Comissão Europeia proibiu a utilização de produtos sem enxágue, a fim de reduzir o efeito residual dos produtos na pele e, consequentemente, diminuir os casos de dermatite fotoalérgica (HERMAN *et al.*, 2019). Embora, ainda desconhecida a incidência da fotodermatite na população, dados do Grupo Norte-Americano de Dermatite de Contato apontam que 21% dos 373 pacientes submetidos à fototestes foram diagnosticados com fotoalergia, o que demonstra um número relevante de indivíduos que desenvolvem essa patologia (GUENTHER *et al.*, 2022).

### **Manifestações Clínicas**

A dermatite fotoalérgica é uma forma de dermatite de contato, que acontece em um indivíduo já previamente exposto e sensibilizado por medicamentos e radiação adequada (RIVITTI, 2018). Nessa patologia, ocorre uma reação de hipersensibilidade tardia tipo IV a um agente exógeno, quando a radiação UV, mais especificamente do tipo UVA (RENUKUNTLA *et al.*, 2023), provoca uma transformação no agente químico aplicado na pele, que induz à formação de alérgeno (EKSTEIN & HYLWA, 2023).

As manifestações clínicas da dermatite fotoalérgica são concentradas em áreas da pele expostas ao sol, com preservação de locais fotoprotetidos. Podem estender-se para outras partes do corpo tanto por espalhamento do agente químico pelas mãos ou roupas quanto

por conta da natureza sistêmica da resposta imune (GUENTHER *et al.*, 2022).

A doença se manifesta como uma erupção eczematosa (GUENTHER *et al.*, 2022), com prurido intenso, eritema e edema, placas escamosas (RENUKUNTLA *et al.*, 2023), e, em alguns casos, vesicobolhosa, que se desenvolve de 24 a 72 horas após exposição solar, no local de aplicação do agente químico (**Figura 7.1**). Quando crônica, pode haver formação de placas liquenificadas (GUENTHER *et al.*, 2022). Ocasionalmente, pode evoluir para dermatite actínica crônica (RIVITTI, 2018).

**Figura 7.1** Imagem demonstrando placas escamosas e eritematosas por dermatite fotoalérgica



**Fonte:** RENUKUNTLA *et al.*, 2023.

A severidade e a agressividade da apresentação dependem de diversos fatores, como a concentração e a extensão da exposição ao agente causador, a intensidade e a duração da exposição à radiação UV e a susceptibilidade individual (GUENTHER *et al.*, 2022).

Atualmente, os principais fotossensibilizadores de contato são os filtros solares e os anti-inflamatórios não esteroides tópicos, mais frequentes na América do Norte e na Europa, respectivamente (GUENTHER *et al.*, 2022). As reações fotoalérgicas geralmente são causadas

por agentes tópicos, incluindo também fragrâncias e outros medicamentos, como produtos antibacterianos (BOLOGNIA *et al.*, 2015). É necessária uma baixa concentração de agente químico para produzir reação, e outros agentes causadores frequentes dessa patologia são salicilanilidas, clorpromazina, ácido para-minobenzoico e sulfas (RIVITTI, 2018).

### Diagnóstico

Para o diagnóstico de dermatite fotoalérgica, é de extrema importância realizar uma história completa sobre fotossensibilidade e realizar um exame minucioso da pele para diagnosticar adequadamente a fototoxicidade ou fotoalergia (MELÉ-NINOT *et al.*, 2020). Quando o diagnóstico não é claro, testes como fototestes e teste de fotopatch podem ser úteis. Pacientes com fototoxicidade ou fotoalergia secundária a agentes sistêmicos podem ter redução das doses mínimas eritematosas (MEDs) (TANAHASHI *et al.*, 2019).

As reações fotoalérgicas apresentam achados histopatológicos similares aos da dermatite alérgica de contato, incluindo espongiose, acantose leve e um infiltrado linfocitário perivascular superficial com eosinófilos.

O primeiro passo ao considerar um diagnóstico no amplo espectro da fotossensibilidade é analisar cada categoria específica, como fotossensibilidade primária (ex: erupção polimorfa à luz), fotossensibilidade autoimune (ex: lúpus eritematoso), fotoexacerbada ou agravada (ex: dermatomiosite), genética (ex: xeroderma pigmentoso) ou metabólica (ex: porfiria cutânea tardia). Utilizando a história e o exame físico, é possível reduzir as opções diferenciais, por exemplo, distinguindo uma erupção polimórfica à luz do lúpus eritematoso com base na apresentação clínica e história das lesões (SNYDER *et al.*, 2019).

### Tratamento

A dermatite fotoalérgica é uma condição dermatológica de diagnóstico desafiador caracterizada por uma reação alérgica cutânea desencadeada pela exposição a substâncias fotossensibilizantes e à luz solar. Esta reação inflamatória pode resultar em uma série de sintomas, desde eritema e coceira até bolhas e descamação da pele. Por consequência, o manejo da dermatite fotoalérgica apresenta uma resistência clínica devido à sua complexidade e à necessidade de uma abordagem multifacetada. A partir deste ponto, será aprofundado os vários tratamentos disponíveis para esta condição, desde simples medidas preventivas até opções terapêuticas mais avançadas, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o manejo clínico desta condição dermatológica.

Deve-se, primeiramente, evitar a exposição a substâncias que desencadeiam reações, enquanto métodos de tratamento de suporte, como compressas frias, roupas adequadas e anti-histamínicos, podem ser benéficos, com corticosteróides sendo comumente utilizados, principalmente aplicados topicamente, mas ocasionalmente tomados por via oral. Além disso, a prevenção envolve evitar o contato direto da pele com irritantes ou alérgenos conhecidos; pacientes com dermatite de contato fotossensível também devem evitar a luz solar, enquanto os tratamentos tópicos geralmente envolvem a aplicação de compressas frias com soro fisiológico ou solução de Burow junto com corticosteróides (PINHEIRO *et al.*, 2017).

O tratamento das fotodermatoses requer um conjunto de medidas que são comuns a todas as condições clínicas, além de outras que são específicas e individuais para cada uma delas. Em casos de dermatite alérgica de contato (DCA) leve a moderada, recomenda-se a administração de corticosteróides tópicos de média a alta potência, como pomada de triancinolona 0,1% ou

creme de valerato de betametasona 0,1%. Corticosteróides orais, como a prednisona (60 mg uma vez ao dia durante 7 a 14 dias), podem ser necessários em casos graves caracterizados por bolhas ou doença generalizada.

Os anti-histamínicos sistêmicos, como hidroxizina ou difenidramina, proporcionam alívio da coceira; entretanto, anti-histamínicos com atividade anticolinérgica mínima, como bloqueadores H1 de baixa sedação, podem ter eficácia limitada. O uso de curativos que transitam de seco para úmido pode auxiliar na redução da exsudação, promovendo o ressecamento da pele e facilitando o processo de cicatrização (PINHEIRO *et al.*, 2017).

Resumidamente, tanto na fototoxicidade quanto na fotoalergia, é crucial evitar a exposição solar. Na fototoxicidade, durante a fase eritematosa, é recomendada limpeza local seguida da aplicação tópica de cremes ou loções de corticoide. Durante a etapa de pigmentação, adotamos uma abordagem de observação, pois após aproximadamente 2 a 3 semanas, ocorre descamação sem deixar efeitos duradouros. Em casos de formação de bolhas, é recomendado o uso de corticoide tópico em combinação com um antibiótico para prevenir potenciais infecções secundárias. No tratamento da fotoalergia, além da ausência de exposição a qualquer tipo de luz, o uso de corticoides sistêmicos é empregado. O não reconhecimento da fotoalergia e dos fatores agravantes pode resultar em uma sensibilidade persistente à luz (RIVITTI, 2018).

### CONCLUSÃO

Com base nas evidências apresentadas, a dermatite fotoalérgica emerge como uma condição complexa, caracterizada por uma resposta inflamatória desencadeada pela exposição à radiação ultravioleta após o contato com substâncias químicas sensibilizantes. Esta condição, embora menos prevalente em comparação com

outras formas de dermatite alérgica, pode causar desconforto significativo e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

O diagnóstico preciso da dermatite fotoalérgica é essencial e requer uma abordagem metódica que inclui uma análise minuciosa da história clínica do paciente, exame físico detalhado e, em alguns casos, testes específicos, como fototestes e testes de fotopatch. A diferenciação entre fototoxicidade e fotoalergia é crucial para orientar o manejo apropriado.

A prevenção desempenha um papel central na gestão da dermatite fotoalérgica, com medidas como evitar a exposição solar excessiva, usar protetor solar adequado e evitar o contato

com substâncias conhecidas por desencadear reações fotoalérgicas. No entanto, há necessidade de pesquisas adicionais para melhorar a compreensão da epidemiologia precisa e desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento.

Em resumo, a dermatite fotoalérgica representa um desafio clínico importante que requer uma abordagem integrada e baseada em evidências. Uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes, aliada a intervenções preventivas e terapêuticas adequadas, é crucial para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição dermatológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLOGNIA, J.L.; JORIZZO, J.L.; SCHAFFER, J.V. *Dermatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

EKSTEIN, S. F & HYLWA, S. Sunscreens: A review of UV filters and their allergic potential. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug: official journal of the American Contact Dermatitis Society, North American Contact Dermatitis Group*, v. 34, n. 3, p. 176–190, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000963>.

FRANSWAY, A. F. Irritant contact dermatitis in adults. *UpToDate*, 2023. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/irritant-contact-dermatitis-in-adults>>. Acesso em: 10 de maio de 2024.

GUENTHER, J. *et al.* Photoallergic contact dermatitis: No fun in the sun. *Cutis*, v. 110, n. 5, p. 241-267, 2022. DOI: 10.12788/cutis.0651.

HERMAN, A. *et al.* Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, v. 33, n. 2, p. 267–276, 2019. DOI: 10.1111/jdv.15267.

HOFMANN, G. A. & WEBER, B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Journal of the German Society of Dermatology]*, v. 19, n. 1, p. 19–29, 2021. DOI: 10.1111/ddg.14314.

MELÉ-NINOT, G. *et al.* Photoallergic contact dermatitis due to benzophenone contained in swimming go-ggles. *Contact dermatitis*, v. 82, n. 1, p. 59–60, 2020. DOI: 10.1111/cod.13386.

PINHEIRO, R. R. *et al.* Fotodermatoses auto-imunes: manifestações clínicas e terapêutica. *Revista SPDV*, v. 75, n. 4, p. 371-382, 2017. DOI:10.29021/spdv.75.4.877.

REIS, V. M. S. Dermatoses provocadas por plantas (fitodermatoses). *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 85, n. 4, p. 479-489, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000400009>.

RENUKUNTLA, S. V.; KOLEKAR, K. K.; PHULARI, Y. J. Variable presentations of photodermatoses - A case series. *Indian journal of dermatology*, v. 68, n. 6, p. 686–689, 2023. DOI: 10.4103/ijd.ijd\_542\_23.

RIVITTI, E. A. *Dermatologia de Sampaio e Rivitti*. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018.

SNYDER, M.; TURRENTINE, J. E.; CRUZ, P. D., Jr. Photocontact dermatitis and its clinical mimics: An overview for the allergist. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 56, n. 1, p. 32–40, 2019. DOI: 10.1007/s12016-018-8696-x.

TANAHASHI, T. *et al.* Three cases of photoallergic contact dermatitis induced by benzophenone in amusement park wristbands. *Contact dermatitis*, v. 80, n. 3, p. 191–193, 2019. DOI: 10.1111/cod.13173.

## Capítulo 8

# ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E IMPACTOS NA INFÂNCIA

SARAH JORDÃO LOPES<sup>1</sup>  
ALICE PUDÓ MELCHIADES<sup>1</sup>  
LUANA DE SOUZA LEITE<sup>1</sup>  
MICHEL LAUDRUP SOUZA DOS SANTOS<sup>1</sup>

1. Discente – Medicina da Universidade do Grande Rio - Unigranrio Afya

*Palavras-chave:* Alergia à proteína do leite de vaca; Lactente; Aleitamento Materno

## INTRODUÇÃO

O aleitamento materno é um ato que oferece desenvolvimento, nutrição e proteção contra doenças e infecções, além de fortalecer o vínculo entre mãe e filho. No entanto, em nosso meio, observamos que poucas crianças são amamentadas, sendo comum a introdução precoce de outros tipos de leite. O leite de vaca frequentemente substitui o leite materno, tornando suas proteínas os primeiros antígenos alimentares a que o lactente é exposto, o que pode contribuir para o desenvolvimento de alergias alimentares nessa faixa etária (GIUGLIANI, 2000).

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia em parceria com a Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, as reações adversas aos alimentos podem ser definidas como intolerância ou hipersensibilidade alimentar. Na intolerância alimentar, as reações ocorrem devido a distúrbios metabólicos ou substâncias tóxicas presentes nos alimentos. Já na hipersensibilidade alimentar, ou alergia alimentar, ocorrem reações imunológicas mediadas por imunoglobulinas E ou células T, frequentemente desencadeadas por antígenos proteicos. A prevalência de alergia alimentar na faixa etária pediátrica é de aproximadamente 5%, enquanto em adultos é de 1 a 2% (ASBAI, 2012). Embora a alergia alimentar possa ser desencadeada por diversos alimentos, os mais comumente relatados incluem leite, ovo, amendoim, soja, trigo e peixe. A alergia à proteína do leite (APLV) afeta de 2 a 5% dos lactentes e 0,3% dos adultos, de acordo com estudos realizados na América do Norte (SICHERER, 2010).

A APLV é mais comum em crianças até os vinte e quatro meses de idade, não apenas devido ao seu amplo uso, mas também pelo poten-

cial alergênico das proteínas do leite, principalmente caseína e as proteínas do soro (alfa-lactoalbumina e beta-lactoglobulina). Estudos recentes indicam que a fração beta-lactoglobulina, ausente no leite humano, é a principal responsável pela sensibilização (KODA, 1994).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura para investigar a prevalência, os fatores de risco, os métodos de diagnóstico, o tratamento e as estratégias de prevenção da alergia à proteína do leite de vaca em lactentes e adultos. Além disso, pretende-se analisar as diretrizes clínicas e recomendações terapêuticas previstas por organizações médicas e de saúde para o manejo eficaz dessa condição.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de janeiro a junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados como PubMed, Medline e outros periódicos especializados. Os descritores utilizados foram "alergia à proteína do leite de vaca", "lactente" e "aleitamento materno", em inglês e espanhol. Desta busca, foram encontrados inicialmente 46 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de seleção específicos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e espanhol; publicado no período de 2010 a 2024 e que abordaram a temática da alergia à proteína do leite de vaca, incluindo estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponíveis apenas na forma de resumo, que não abordaram diretamente a proposta científica e que não atenderam aos demais critérios de inclusão.

Após aplicar os critérios de seleção, restaram 20 estudos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados

foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando o processo saúde-doença, diagnóstico, fatores de risco, tratamento e prevenção, com base nas diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), além de dados epidemiológicos e recomendações terapêuticas de estudos de referência.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Descrição do Processo Saúde-doença

A mucosa gastrointestinal desempenha um papel crucial como barreira de defesa, consistindo em componentes fisiológicos e imunológicos. Fisiologicamente, ela é composta por células epiteliais com junções firmes entre elas, revestidas por uma camada espessa de muco que dificulta a penetração de antígenos, vírus e bactérias. Enzimas, sais biliares e o pH gástrico recomendado para a destruição de patógenos e antígenos menos imunogênicos. Além disso, substâncias secretadas por células produzidas de muco no estômago e intestino fortalecem e restauram a mucosa (SICHERER, 2010).

O componente imunológico inclui o sistema imunológico inato, composto por neutrófilos, macrófagos e linfócitos natural killer, e o sistema imune adaptativo, que engloba linfócitos intraepiteliais e da própria lâmina, placas de Peyer, IgA secretora e citocinas. No entanto, devido à imaturidade desses componentes em neonatos e lactentes jovens, é comum ocorrer infecções intestinais e alergias alimentares nessa faixa etária. Mesmo em mucosas mais maduras, aproximadamente 2% dos antígenos alimentares ingeridos são absorvidos, mas a maioria não desencadeia sintomas devido à tolerância imunológica (SICHERER, 2010).

A APLV é frequentemente observada em lactentes devido à exposição precoce às proteínas do leite de vaca, sendo esta uma das primei-

ras substâncias alimentares a serem influenciadas na dieta infantil. Essa alergia pode ser mediada por anticorpos, células ou ambos, e pode ser tipicamente como primária, associada à predisposição genética, ou secundária, resultante de episódios gastrointestinais agudos ou deficiência transitória de IgA (ORSI *et al.*, 2009).

A resposta imune à APLV pode envolver diferentes tipos de reações alérgicas, como as comuns por *Gell & Coombs*. Uma ocorrência do tipo I é mediada por IgE, resultando na liberação de hormônio vasoativo por mastócitos ou basófilos. Uma ocorrência tipo III envolve a formação de complexidades de antígeno-anticorpo solúveis e ativação do complemento, desencadeando uma resposta inflamatória. A ocorrência tipo IV é mediada por células especificamente sensibilizadas. Esses mecanismos variam em cada indivíduo, influenciados por fatores genéticos e exposição a antígenos. Essa investigação visa aprofundar o entendimento dos processos fisiológicos e imunológicos envolvidos na APLV, fornecendo insights importantes para o diagnóstico, tratamento e prevenção dessa condição em lactentes e crianças jovens (KODA, *et al.*, 1994).

### Epidemiologia

A prevalência de alergias alimentares em geral é estimada em aproximadamente 6-8% em crianças menores de três anos e 2-3% em adultos. A incidência de alergia à proteína do leite de vaca tem variado ao longo do tempo. Em meados de 1950, a APLV era pouco comum, afetando cerca de 0,1% a 0,3% das crianças no primeiro ano de vida. No entanto, estudos posteriores, realizados em 1970 e 1988, reportando uma incidência maior, chegando a 1,8% a 7,5% (ASBAI, 2012).

Atualmente, a incidência da APLV varia de 2% a 6%, com a maior prevalência ocorrendo durante o primeiro ano de vida. Aproximadamente metade das crianças expostas com APLV

apresentam resolução espontânea da condição até o primeiro ano de vida, e entre 80% e 90% até os cinco anos (WOOD, 2003).

A APLV tem sua incidência máxima aos três meses de idade, sendo rara após os seis meses. É importante notar que a APLV pode se manifestar em lactentes alimentados exclusivamente com leite materno, com uma incidência que pode chegar a 0,4-0,5% (BRILL, 2008). Estima-se que 2,5% dos recém-nascidos apresentem APLV no primeiro ano de vida, com cerca de metade das crianças superando a alergia ao leite até o primeiro ano, 70% até os dois anos e 85% até os três anos de idade (ÁLVARO, 2012).

### Manifestações Clínicas

O quadro clínico da APLV é muito amplo e variado, e está relacionado com o mecanismo de hipersensibilidade envolvido. Como já foi dito acima, as reações de hipersensibilidade aos alimentos são divididas em três grupos: mediadas por IgE, não mediadas por IgE e reações mistas, também relacionadas com o aparecimento tardio dos sinais e sintomas. Apesar de haver muitos estudos, o mecanismo mais discutido e mais facilmente diagnosticado é o mediado por IgE (PEREIRA *et al.*, 2008).

Na maior parte dos casos, os sinais e sintomas aparecem quando há o interrompimento do aleitamento materno exclusivo e a adesão ao uso de fórmulas à base da proteína do leite da vaca (PLV). No entanto, reações adversas ao leite de vaca podem estar presentes desde o nascimento devido à sensibilização transplacentária. Isso vale para as crianças que são amamentadas com leite materno, podendo desenvolver APLV. Isso ocorre quando a criança tem uma resposta adversa aos antígenos alimentares ingeridos pela mãe (VIEIRA, 2001).

As manifestações clínicas da APLV podem ser divididas em imediata por IgE com a surgi-

mento dos sintomas em até 2 horas após a ingestão do leite de vaca. E tardias não mediadas por IgE ocorrendo horas ou dias após a ingestão do alimento.

### Reações imediatas:

- Anafilaxia
- Urticária aguda
- Angioedema agudo
- Sibilos
- Rinite
- Tosse seca
- Vômitos
- Edema de laringe
- Asma aguda com desconforto respiratório grave

### Reações tardias:

- Dermatite atópica
- Diarreia crônica, fezes com sangue, anemia ferropriva, doença do refluxo gastroesofágico, constipação, vômitos crônicos, cólica
- Déficit de crescimento
- Enteropatia com perda proteica, com hipalbuminemia
- Enterocolite
- Esofagogastroenteropatia eosinofílica confirmada por biópsia

### As Respostas Imediatas Mediadas por IgE na APLV

A anafilaxia ocorre minutos ou até duas horas após a ingestão de proteína e os sintomas alérgicos afetam a pele ou mucosas de um ou mais órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, infecções e cardiovasculares. Em muitos casos de anafilaxia, a APLV é responsável por 11-28% das respostas, resultando em até 11% dos casos fatais. As reações gastrointestinais podem variar desde sintomas na boca até o intestino grosso. Os sintomas incluem edema nos lábios e língua, sensação de aperto na garganta e po-

dem ocorrer na boca. Os sintomas imediatos decorrentes do trato gastrointestinal superior e estômago podem incluir náuseas, cólicas abdominais e vômitos, enquanto no trato gastrointestinal inferior podem ocorrer dor abdominal e diarreia (FIOCCHI *et al.*, 2010).

A manifestação mais comum é a gastroenterocolite aguda, caracterizada por um início súbito de diarreia e vômitos, constituindo um quadro de gastroenterocolite aguda. Como a APLV muitas vezes se desenvolve após um episódio de gastroenterocolite aguda, pode ser necessário fazer um diagnóstico diferencial entre essas duas situações no início da doença (KODA *et al.*, 1994).

Em crianças com APLV, também podem ocorrer reações especulativas, como urticária. Além disso, podem surgir erupções generalizadas, angioedema e ocorrem. Esses sintomas podem ser desencadeados pela ingestão ou contato com as proteínas do leite na pele. Os sintomas de infecções geralmente não ocorrem isoladamente. Distúrbios do trato respiratório superior, como observação no nariz, coriza, congestão e espirros, podem ocorrer em crianças submetidas ao teste de provocação oral. Menos comuns são os sintomas do trato respiratório inferior, como sibilância, abertura no peito e dificuldade para respirar, mas esses sintomas podem ser graves e, às vezes, fatais (FIOCCHI *et al.*, 2010).

#### **As reações Tardias não Mediadas por IgE na APLV**

As reações tardias não mediadas por IgE geralmente afetam principalmente o trato gastrointestinal, embora distúrbios cutâneos e respiratórios também possam ocorrer, embora menos comumente. As manifestações cutâneas geralmente se apresentam na forma de eczema, que pode ser desencadeado pelo contato com o leite ou pela ingestão dele. Os distúrbios gastrointestinais crônicos têm um início gradual e

podem incluir sintomas como diarreia, cólicas abdominais e vômitos (KODA *et al.*, 1994).

As fezes podem ter consistência líquida ou semi-pastosa e podem conter muco ou sangue. Esses sintomas gastrointestinais podem estar associados a diversas condições, incluindo doença do refluxo gastroesofágico, enterocolite, esofagite eosinofílica e constipação. É muito raro ocorrer formas graves de APLV em crianças que são exclusivamente amamentadas. Os casos atípicos geralmente estão associados a dermatite atópica grave com perda de proteína e falha no crescimento. Outras condições atípicas podem incluir anemia devido a colite com sangramento retal e enteropatia com perda de proteínas (VANDENPLAS *et al.*, 2007).

#### **Diagnóstico**

O diagnóstico da alergia à proteína do leite de vaca baseia-se em uma história detalhada dos sintomas, exames laboratoriais e testes clínicos. O primeiro passo é conduzir uma anamnese minuciosa e realizar um exame físico completo, com atenção especial à avaliação nutricional. Quando a APLV é suspeitada, é essencial determinar se a reação induzida pelo leite de vaca é mediada ou não por IgE. A investigação diagnóstica começa com uma suspeita clínica fundamentada em sintomas relacionados ao consumo de leite ou derivados. Durante a anamnese, é importante considerar:

- Início e natureza dos sintomas
- Frequência dos sintomas
- Relação temporal entre a ingestão do leite e o aparecimento dos sintomas
- Quantidade de leite ou derivados necessária para provocar os sintomas
- Método de preparação do leite consumido
- Intervalo de tempo desde a última reação
- Influência de fatores externos nos sintomas

- Evolução do crescimento e histórico familiar
- Detalhes sobre a alimentação inicial, incluindo a duração da amamentação, tipo de fórmulas infantis e introdução de alimentos sólidos na dieta
- Registro alimentar detalhado

Após a anamnese, podem ser realizados exames laboratoriais, como testes cutâneos de alergia, dosagem de IgE específica para o leite e testes de provocação oral, para confirmar o diagnóstico de APLV (KODA *et al.*, 1994).

### **Diagnóstico Laboratorial**

O diagnóstico laboratorial pode ser complexo e envolve uma variedade de testes, embora sua interpretação nem sempre seja definitiva. A maioria dos testes revela sensibilidade à proteína do leite de vaca, mas graus elevados sugerem uma maior probabilidade de APLV. Alguns métodos comuns para avaliar a sensibilização ao leite incluem: Testes cutâneos, como o teste de punção imediata (SPT) e o teste de patch para atopia (APT). Dosagem de anticorpos IgE específicos para alimentos (RAST). No entanto, é importante notar que esses testes de sensibilização, quando realizados isoladamente, não podem confirmar a presença de APLV (KNEEPKENS *et al.*, 2009).

Os testes clínicos desempenham um papel importante no diagnóstico da APLV. O método clássico envolve a eliminação, provocação e re-eliminação do leite na dieta, com destaque para o teste de desafio duplo-cego por placebo (DBPCFC). Este teste é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da APLV, pois ajuda a distinguir entre reações verdadeiras e falsos positivos. Durante o DBPCFC, o paciente recebe doses crescentes de proteína do leite de vaca e/ou placebo, com monitoramento cuidadoso de possíveis reações clínicas. Em crianças mais jovens, o teste de provocação oral aberto pode ser

considerado suficiente para o diagnóstico de APLV, desde que os sintomas objetivos ocorreram durante o teste (VENTER *et al.*, 2006).

### **Fatores de Risco**

A alergia à proteína do leite de vaca é uma condição complexa influenciada por uma variedade de fatores genéticos e ambientais. A interação desses fatores desempenha um papel crucial no desenvolvimento e manifestação da alergia. A predisposição genética, caracterizada pela história familiar de atopia, é um dos principais indicadores de risco para o desenvolvimento da APLV (PEREIRA *et al.*, 2008).

Além disso, a introdução precoce de alimentos potencialmente alergênicos, como o leite de vaca, antes dos seis meses de vida, pode aumentar a suscetibilidade à alergia, devido à imaturidade do sistema imunológico nos recém-nascidos. O estado imunológico do hospedeiro também desempenha um papel fundamental, pois um sistema imunológico desequilibrado pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas ao leite de vaca. Estudos recentes destacam ainda a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da alergia alimentar, sugerindo que uma microbiota saudável pode ajudar a prevenir a APLV (FERREIRA & SEIDMAN, 2007; SOLÈ *et al.*, 2008).

Em suma, compreender esses fatores de risco é essencial para identificar e mitigar o risco de desenvolvimento da APLV, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo e prevenção dessa condição alérgica.

### **Tratamento**

O tratamento da alergia à proteína do leite de vaca é baseado na exclusão completa de alimentos que contenham proteínas do leite de vaca. Essa dieta de exclusão requer a mesma atenção e cuidado dados à prescrição de qualquer medicação, uma vez que pode resultar em

efeitos colaterais significativos, como desnutrição e hábitos alimentares inadequados. É importante ressaltar que o antígeno pode estar presente de forma oculta em muitos alimentos, e mesmo pequenas quantidades podem desencadear reações adversas (VIEIRA *et al.*, 2006).

O tratamento ambulatorial visa controlar a resposta inflamatória por meio da exclusão do leite de vaca da dieta. Recomenda-se o aleitamento materno exclusivo até pelo menos os 6 meses de idade, com exclusão do leite de vaca e produtos que o contenham da dieta materna. Em alguns casos, pode ser necessário excluir outras proteínas da dieta da mãe. É fundamental ressaltar que lactentes que recebem leite materno exclusivo e que apresentam alergia alimentar não devem ter a amamentação interrompida, pois o leite materno é o alimento ideal nessa fase (KODA *et al.*, 1994; VIEIRA *et al.*, 2006).

#### **Fórmulas de Substituição**

Fórmulas de substituição são necessárias para lactentes com suspeita de alergia à proteína do leite de vaca que não são alimentados com leite humano, visando atender aos requerimentos nutricionais adequados e promover um crescimento e desenvolvimento normais. A escolha da fórmula depende da gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente e dos resultados dos testes de IgE, testes cutâneos e testes clínicos de exclusão e provocação (VANDENPLAS *et al.*, 2007).

Uma estratégia eficaz para reduzir a alergenidade de uma proteína alimentar é a hidrólise, que consiste na quebra da molécula proteica em fragmentos menores. A hidrólise do leite, da soja e do colágeno é comumente utilizada no desenvolvimento de fórmulas de substituição. Existem algumas fórmulas que não devem ser utilizadas em lactentes com APLV, tais como fórmulas hipoalergênicas, fórmulas sem

lactose, leite de cabra ou de qualquer outro mamífero, produtos à base de soja, bebidas de cereais (arroz, aveia, quinoa) e castanhas, que não são adequadas para crianças menores de dois anos (NIGGERMANN *et al.*, 2008).

Por outro lado, há fórmulas permitidas que podem ser utilizadas, incluindo fórmulas infantis com proteínas isoladas de soja (apenas em crianças maiores de 6 meses com alergia mediada por IgE), fórmulas extensamente hidrolisadas (à base de caseína, soro ou soja) e fórmulas de aminoácidos, que são eficazes em 100% das crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (NIGGERMANN *et al.*, 2008).

#### **Tratamento Medicamentoso**

Em relação ao tratamento medicamentoso, observa-se uma resposta limitada às drogas. Alguns estudos têm investigado o uso de anti-inflamatórios, cromoglicato de sódio, cetotifeno, antagonistas de leucotrienos, inibidores de calcineurina, anticorpos monoclonais anti-IgE e inibidores de citocinas, como anti-IL4, IL-13 e IL-5. Os probióticos também estão sendo estudados para o tratamento da APLV, com o objetivo de modular a microbiota intestinal e induzir tolerância oral (LATTINEN *et al.*, 2005).

#### **Prevenção**

A prevenção da alergia alimentar desempenha um papel crucial no contexto das doenças alérgicas e pode ser dividida em três categorias: primária, secundária e terciária. Estratégias de prevenção primária devem identificar crianças com risco de desenvolver alergia alimentar e implementar medidas preventivas realistas, com bom custo-benefício e efeitos adversos mínimos. Crianças em grupo de risco incluem aquelas com pelo menos um parente de primeiro grau com doença alérgica comprovada, como asma, rinoconjuntivite, dermatite atópica ou alergia alimentar. A taxa de alergia alimentar é significativamente maior em crianças nascidas em famílias com histórico forte de atopia

em um ou ambos os pais. Essas estratégias visam reduzir a sensibilização aos alérgenos alimentares e prevenir o desenvolvimento de alergias, proporcionando uma abordagem abrangente para o manejo dessas condições alérgicas. (FERREIRA & SEIDMAN, 2007).

## CONCLUSÃO

Este estudo sobre alergia à proteína do leite de vaca revela a complexidade dessa condição, influenciada por fatores genéticos e ambientais. Desde manifestações clínicas variadas até métodos diagnósticos e tratamentos específicos, a APLV demanda uma abordagem multidisciplinar para seu manejo eficaz. A exclusão do leite

e seus derivados da dieta do paciente é a base do tratamento, com atenção à nutrição adequada e possível uso de fórmulas de substituição. Embora o uso de medicamentos seja limitado, a prevenção desempenha um papel crucial na redução da incidência e gravidade da alergia alimentar. Este estudo destaca a importância da identificação precoce e do tratamento adequado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e reduzir o impacto das alergias alimentares na saúde pública. Além disso, sugere a necessidade de novas pesquisas para explorar abordagens preventivas mais eficazes e estratégias de tratamento inovadoras para a APLV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVARO, E. Alergia Alimentar em Pediatria. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, v. 11, n. 2, p. 37-46, 2012.

ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Alergia Alimentar. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/pacientes/doencas-alergicas/alergia-alimentar>>. Acesso em: 07 mai. 2024.

BRILL, M. J. *et al.* Diagnostic evaluation of food-related complaints: Effect of age and sex. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 121, n. 4, p. 950-956, 2008.

FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. G. Alergia às Proteínas do Leite de Vaca na Infância: Uma Atualização. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 1, p. 7-19, 2007.

FIOCCHI, A. *et al.* World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. Pediatric Allergy and Immunology, v. 21, p. 1-125, 2010.

GIUGLIANI, E. R. J. Aleitamento Materno: Como e Por Quanto Tempo? Jornal de Pediatria, v. 76, n. 3, p. S193-S201, 2000.

KNEEPKENS, C. M. F.; MEIJER, Y. Clinical Practice: Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. European Journal of Pediatrics, v. 168, p. 891-896, 2009.

KODA, Y. *et al.* Natural course of cow's milk allergy in children: Correlation with IgE-dependent immune response. Journal of Pediatrics, v. 124, n. 4, p. 476-483, 1994.

LATTINEN, M. R. *et al.* A pilot study of probiotics in the treatment of atopic dermatitis. International Journal of Dermatology, v. 44, p. 208-215, 2005.

NIGGERMANN, B. *et al.* Diagnosis of food allergy in children: The impact of oral food challenge testing. Journal of Paediatrics and Child Health, v. 44, p. 21-25, 2008.

ORSI, J. A. *et al.* Prevalência de sintomas clínicos sugestivos de alergia ao leite de vaca em lactentes na cidade de Limeira – São Paulo. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 32, n. 5, p. 184-189, 2009.

PEREIRA, E. L. *et al.* Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Young Children: An Expert Panel Report. Journal of the Canadian Medical Association, v. 182, n. 10, p. 1055-1062, 2008.

SICHERER, S. H. Epidemiology of Food Allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 127, n. 3, p. 594-602, 2010.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Arq Asma Alerg Imunol, v. 2, n. 1, p. 39-82, 2018.

VENTER, C. *et al.* Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clinical and translational allergy, v. 3, n. 1, p. 23, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-23>.

VANDENPLAS, Y. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Archives of Disease in Childhood, v. 92, n. 10, p. 902-908, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110999>.

VIEIRA, M. C. M. *et al.* The prevalence of cow's milk protein allergy/intolerance in children: a systematic review. Brazilian Journal of Allergy and Immunopathology, v. 29, n. 6, p. 260-271, 2006.

WOOD, R. A. The natural history of food allergy. Pediatrics, v. 111, n. 6, p. 1631-1637, 2003.

## Capítulo 9

# CÂNCER RELACIONADO A PROBLEMAS NA TIREOIDE: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE

**ELISA BRUNSTEIN GENOVESE<sup>1</sup>**  
**ISADORA MACHADO TREVISAN<sup>1</sup>**  
**IZABEL CRISTINA LEMES SCHNEIDER<sup>1</sup>**  
**LARISSA HABCKOST MAZZOLA SILVA<sup>1</sup>**  
**LUÍSA PAZUCH EIDELWEIN<sup>2</sup>**  
**MARIA EDUARDA BAÚ RABELLO<sup>1</sup>**  
**SHANTEL MOLIN<sup>1</sup>**

1. Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil
2. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Taquari

*Palavras-chave: Tiroide; Câncer*

## INTRODUÇÃO

A glândula tireoide faz parte do sistema endócrino e é considerada a maior das glândulas completamente endócrinas. A glândula se localiza na região cervical e possui o formato semelhante a letra “H” sendo corriqueiramente comparada com uma borboleta. O papel fisiológico da tireoide no corpo humano é a realização da homeostase por intermédio da secreção de dois hormônios - T3 e T4 - que se fazem fulcrais na regulação do metabolismo, promoção do crescimento e desenvolvimentos normais. As doenças tireóideas estão entre as 5 principais causas de consultas endócrinas, sendo 10 vezes mais frequentes em mulheres - no Brasil a taxa de incidência consta de 7,57 por 100.000 mulheres e 1,49 por 100.000 homens. As incidências das doenças aumentam a cada ano, em especial o câncer, que apesar de ser considerado um tumor raro, é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, sendo responsável por 1% das mortes por cancro. O intuito do capítulo é trabalhar os cânceres de tireoide abrangendo seus tipos (diferenças internas entre os mesmos), sintomas, diagnóstico, fatores de risco, tratamentos e complicações de forma ampla e didática.

## MÉTODO

O capítulo é fundamentado no formato de uma pesquisa descritiva realizada entre os meses de abril e maio de 2024, fazendo uso de pesquisas nas bases de dados como Pubmed, Scielo, *Up to Date*, GOV e *Google Scholar*. Foram utilizados os seguintes distratores: “tireoide”, “cânceres tireoidianos”, “tumores na região tireóidea”, “qualidade de vida de um portador de câncer” e “doenças mentais relacionadas aos cânceres”. Os critérios de inclusão dos 78 artigos encontrados foram data de publicação (preferencialmente nos últimos 10 anos), estudos de

incidência e prevalência disponibilizados na íntegra e principalmente estudos do tipo revisão/meta-análise que abordaram de forma completa a temática buscada para o capítulo.

Após a seleção realizada restaram 23 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados e discussões baseados nas revisões bibliográficas selecionadas foram apresentados no formato de texto íntegro dividido em subtítulos que trabalham a tese como: tipos de câncer; sinais e sintomas; diagnóstico; tratamento; impacto psicológico em pacientes com diagnóstico de câncer, entre outros. A pesquisa apresenta característica qualitativa, apresentando os dados mais pertinentes sobre o assunto “câncer relacionado a problemas na tireoide”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### **Anatomia e Inter-relação com Mecanismos**

A tireoide é uma glândula em forma de borboleta localizada na parte anterior do pescoço, logo abaixo do pomo-de-adão. Consiste em dois lóbulos conectados por um istmo. Sua localização estratégica permite que exerça um papel crucial no controle do metabolismo e do funcionamento do corpo (PFIZER, 2022). É importante ressaltar que a tireoide está intimamente relacionada a várias estruturas no pescoço, incluindo a glândula paratireoide, a traqueia, o esôfago e os vasos sanguíneos. Essas relações anatômicas são importantes para o diagnóstico e tratamento de distúrbios tireoidianos, pois podem influenciar a disseminação do câncer de tireoide para tecidos adjacentes. Por exemplo, o envolvimento da traqueia ou do esôfago por um tumor tireoidiano pode causar sintomas respiratórios ou de deglutição, enquanto a invasão dos vasos sanguíneos pode facilitar a disseminação metastática do câncer. Portanto, uma compreensão completa das inter-relações

anatômicas da tireoide é crucial para o manejo adequado dos pacientes com câncer de tireoide (SANTOS *et al.*, 2018).

Cada lóbulo da tireoide é composto por folículos tireoidianos, que são pequenas unidades funcionais da glândula. Dentro desses folículos, as células tireoidianas produzem e armazenam os hormônios tireoidianos, principalmente triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Esses hormônios são essenciais para regular o metabolismo, o crescimento e o desenvolvimento, além de influenciarem diversas funções corporais, como a temperatura corporal, o ritmo cardíaco e a função cerebral (SBEM, 2013). Com isso, a produção dos hormônios tireoidianos é controlada por um sistema de feedback complexo que envolve a glândula pituitária e o hipotálamo. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotropina (TRH), que estimula a glândula pituitária a liberar o hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH, por sua vez, estimula a tireoide a produzir e liberar T3 e T4 na corrente sanguínea. Quando os níveis de T3 e T4 estão elevados, eles inibem a liberação de TRH e TSH, fechando o ciclo de feedback (SBEM, 2013).

Além do sistema de feedback hormonal, a função da tireoide também é influenciada por fatores externos, como a ingestão de iodo na dieta. O iodo é um componente essencial na síntese dos hormônios tireoidianos; portanto, a deficiência de iodo pode levar a distúrbios da tireoide, como bócio e hipotireoidismo (SCIELO, 2004). A tireoide é uma glândula altamente vascularizada, o que facilita a rápida distribuição dos hormônios tireoidianos pelo corpo. Além disso, a tireoide possui receptores específicos em praticamente todos os tecidos e órgãos, permitindo que seus efeitos sejam amplamente distribuídos e coordenados em todo o organismo (SCIELO, 2004). Dessa forma, a compreensão

da anatomia e fisiologia da tireoide é fundamental para o diagnóstico e tratamento de distúrbios tireoidianos, incluindo cânceres relacionados. Junto disso, alterações na função da tireoide podem ter impactos significativos na saúde e no bem-estar geral do indivíduo, destacando a importância dessa glândula vital.

Um aspecto fundamental da tireoide é sua notável vascularização e inervação. As artérias tireoidianas, provenientes das artérias carótidas internas e da artéria tireóidea inferior, desempenham um papel crucial no fornecimento de sangue, garantindo assim a entrega de nutrientes essenciais e oxigênio às células tireoidianas. Além disso, a presença de fibras simpáticas e parassimpáticas destaca a complexa regulação neural da glândula tireoide, com uma influência significativa na liberação de hormônios tireoidianos em resposta a estímulos nervosos. Esses aspectos anatômicos e fisiológicos fundamentais refletem a importância do sistema nervoso autônomo na manutenção da função tireoidiana (PEREIRA *et al.*, 2006).

A transformação maligna das células da tireoide ocorre quando essas células sofrem mudanças em seus genes, levando-as a crescer de forma descontrolada e não se diferenciar adequadamente. Essas alterações genéticas incluem mutações em genes que normalmente suprimiram o crescimento celular, como TP53 e PTEN, e genes que, quando ativados, promovem o crescimento celular, como BRAF e RAS (SCIELO, 1999). Além disso, ocorrem rearranjos cromossômicos, como RET/PTC e PAX8/PPAR $\gamma$ , que também contribuem para o desenvolvimento do câncer. Essas mudanças genéticas ativam vias de sinalização celular anormais, como as vias MAPK e PI3K/AKT/mTOR, que estimulam ainda mais o crescimento celular descontrolado e impedem a morte celular programada (SCIELO, 1999). Esses processos resultam na formação de tumores malignos na tireoide.

### Tipos de Câncer

Os tumores de tireoide são chamados de carcinomas e se dividem em três categorias: diferenciados, pouco diferenciados e indiferenciados. No primeiro grupo, sendo os casos mais comuns, estão o carcinoma papilífero, o carcinoma folicular e o de células de Hürthle (GOV). Esse câncer denominado como diferenciado é o tipo mais comum da glândula endócrina, sendo mais de 95% dos diagnósticos dessa doença. Já os diferenciados e indiferenciados são de difícil ocorrência, resultando cerca de 10%, cada um dos diagnósticos dessa doença (GOV). A invasão laríngeo-traqueal pode ser significativa para o prognóstico desta patologia, mas o risco vai depender de uma série de fatores que serão discutidos adiante.

O câncer de tireoide papilífero é o subtipo mais comum, tendo elevada frequência de metástase ganglionares regionais particulares desse carcinoma. Essa subdivisão incide em indivíduos mais jovens e crianças, correspondendo a cerca de 40 a 70% de todos os carcinomas tireoidianos (SCIELO, 1998). Seu crescimento se dá de forma lenta e com baixos riscos a população, visto que a sua proliferação envolve linfonodos cervicais e são raras as vezes que chegam até os pulmões. A disseminação ocorre, na maioria das vezes, apenas em um lobo da glândula e podem se espalhar aos vasos linfáticos, como os intra-glandulares, que evoluem para outras partes da tireoide, para linfonodos peri-capsulares e os cervicais, e os extra-glandulares que leva as metástases no pulmão. Assim, o diagnóstico pode ser feito no começo da doença, enquanto ela ainda se encontra pequena, e por isso é caracterizada como benigna aos adultos, sendo raro o óbito.

Em contrapartida, o câncer de tireoide folicular e o de células de Hürthle possuem maior tendência à metástase hematogênica a locais mais distantes da região tireoidiana. Logo, elas

são de prognóstico mais delicado e fatal, especialmente em mulheres. Esse nódulo pode se apresentar na forma de gânglio único na tireoide, por crescimento recente em um bócio extra-glandular ou por metástase à distância, sendo a última mais frequente em pulmões e ossos. Além disso, não são característicos de presenças em regiões cervicais. Ao contrário do papilar, é importante considerar a idade como um fator de risco para o folicular, visto que evoluem de forma rápida a pessoas com menos de 40 anos (SCIELO, 1998).

Quase todos os tipos de carcinomas captam iodo radioativo e produzem hormônios tireoidianos, especialmente o câncer papilífero, o que leva a um quadro de hipertireoidismo no paciente. O hipertireoidismo é resultado do excesso de produção de tiroxina (T4), um hormônio que acelera o metabolismo e o indivíduo perde peso, fica taquicárdico, sudorético e irritado. Já nos tipos foliculares esse hipertireoidismo é raro de surgir.

Por fim, o carcinoma medular se caracteriza em ser um tumor maligno raro e responsável por um grande número de mortes, originando-se a partir das células C parafoliculares da glândula. Há dois grupos dessa neoplasia: esporádico e hereditário, que afeta um lobo da tireoide e que se desenvolve na infância ou início da idade adulta, respectivamente. Normalmente, há a liberação de calcitonina e do antígeno carcinoembrionário no sangue por essas células, e por isso, há uma desregulação de cálcio no sangue, fator importante para o diagnóstico dessa doença (SCIELO, 2003).

### Epidemiologia e Fatores de Risco

Dados epidemiológicos são fundamentais para entender e tratar o câncer de tireoide (CT), fornecendo informações cruciais para políticas de saúde e estratégias de prevenção. No Brasil,

o uso do Datasus e estudos como Anuário Estatístico do Estado de São Paulo possibilitam uma análise da incidência e mortalidade por câncer de tireoide ao longo do tempo. Recentemente, um estudo com Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) revelou que a incidência de CT no Brasil é semelhante a de outros países, mas varia consideravelmente de acordo com a região, destacando desafios na qualidade dos registros, com apenas São Paulo e Goiânia atendendo aos critérios mínimos. A partir desse estudo foi possível observar maiores taxas de incidência em São Paulo, Distrito Federal e Goiás (SCIELO, 2005).

A elevação na incidência de CT está relacionada à melhoria na detecção de nódulos, impulsionada pela disponibilidade de exames como ultrassonografia e citologia aspirativa por agulha fina (SCIELO, 2005). No entanto, outros fatores, como a exposição à radiação na região do pescoço, sejam por tratamentos anteriores com radioterapia, exposição ocupacional ou acidentes nucleares, histórico familiar de câncer de tireoide, especialmente entre parentes de primeiro grau, também aumenta a probabilidade de desenvolver a doença, indicando uma predisposição genética em alguns casos. Além disso, a deficiência de iodo na dieta é outro fator relevante, principalmente relacionado ao carcinoma folicular, destacando a importância da nutrição na prevenção do câncer de tireoide (PFIZER, 2022).

Ademais, o gênero feminino é um fator de risco significativo, visto que o câncer de tireoide afeta mais frequentemente as mulheres do que os homens, e a idade também influencia um papel, com maior incidência observada entre os 30 e 50 anos. Além disso, certas condições genéticas, como síndromes hereditárias associadas a tumores, podem aumentar a suscetibilidade ao câncer de tireoide. Compreender esses

fatores de risco é fundamental para a identificação precoce, o aconselhamento genético e a implementação de estratégias preventivas e de rastreamento adequadas, reduzindo a incidência e melhorando o prognóstico dessa neoplasia endócrina (PFIZER, 2022).

A epidemiologia dos tipos de câncer de tireoide é complexa, com os carcinomas sendo divididos em três principais subtipos: papilífero, folicular e medular. O carcinoma papilífero é o mais comum, representando aproximadamente 80% dos casos, enquanto o folicular corresponde a 10-20% e o medular é mais raro. O papilífero tende a crescer lentamente e se dissemina para os linfonodos cervicais, com baixa taxa de mortalidade. Por outro lado, o folicular apresenta maior propensão à disseminação hematogênica, especialmente para pulmões e ossos, e o medular se origina das células C parafoliculares da tireoide, com uma taxa de mortalidade significativa. Compreender a epidemiologia desses subtipos é essencial para direcionar políticas de saúde e estratégias de prevenção e tratamento, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes (SCIELO, 2020).

Apesar dos desafios, a queda na mortalidade por CT no Brasil sugere avanços significativos no diagnóstico e tratamento da doença. A disseminação de protocolos de conduta, melhor detecção precoce e acesso a tratamentos adequados têm contribuído para esse declínio. Por fim, também é crucial identificar e abordar a epidemiologia dos subtipos de CT, como papilífero, folicular e medular, com o objetivo de promover o bem estar do paciente e melhorar o prognóstico.

### **Sinais e Sintomas**

A neoplasia maligna da tireoide apresenta diversos sintomas e sinais clínicos que podem variar desde manifestações evidentes até o desenvolvimento silencioso e assintomático da

doença. De forma geral, é descoberta de maneira incidental durante exames de rotina ou de imagem, visto que entidades como o *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) não recomendam o rastreamento prévio do distúrbio rotineiramente em pacientes que não apresentam sintomas. Essa patologia frequentemente é percebida com facilidade pelo próprio paciente ou pelo seu médico em caso de estágio avançado. A manifestação clínica do câncer de tireoide (CT) apresenta uma diversidade de sintomatologias características, dentre elas, nódulo visível e palpável no pescoço e edema perceptível nesta área, como sendo os indícios mais proeminentes. Ademais, indivíduos afetados por esse câncer, podem experimentar disfonia persistente ou modulação permanente da voz, indicando o comprometimento das cordas vocais. As disfagias, assim como a tosse crônica, em conjunto com problemas respiratórios, representam sintomas comumente percebidos, especialmente em casos de crescimento exacerbado do tumor e pressão sobre as estruturas adjacentes do pescoço e das vias aéreas (SBCO, 2023). Sinais menos comuns, mas igualmente importantes, também podem ser observados ao se perceber dispneia e dor na região anterior do pescoço (TOYOSHIMA, 2020).

É importante ressaltar que muitas condições benignas podem ocasionar os mesmos sintomas do CT. Nódulos na tireoide são frequentes e geralmente não são malignos. Distúrbios como bócio nodular, cistos tireoidianos, tireoidite e adenomas, podem se assemelhar ao câncer de tireoide quanto aos sintomas mais comuns. Desta maneira, sempre é necessária a confirmação de um médico para o diagnóstico correto desse distúrbio e, mesmo que as manifestações pareçam leves ou sejam intermitentes, buscar orientação de especialistas é crucial para a avaliação adequada e possível intervenção (INCA, 2022).

Em caso de nódulo tireoidiano, a hiperfuncionalidade da glândula pode ser um indicador de tireotoxicose - excesso de hormônios tireoidianos. O estado de hipertireoidismo resultante, no qual esses hormônios são produzidos e liberados em demasia, desencadeia uma série de manifestações tais como tremores, taquicardia, agitação e sudorese profusa (SBEM, 2008). Os exames que avaliam os níveis de TSH, T3 e T4 podem detectar essa anomalia, e, se o nódulo estiver associado é menos provável que seja canceroso. Por outro lado, se não houver essa hiperatividade tireoidiana ou se o nódulo não estiver produzindo excesso de hormônios, uma biópsia com agulha fina pode ser recomendada para avaliar condições nas quais o CT é uma possibilidade (TOYOSHIMA, 2020).

### **Diagnóstico**

É fundamental para o diagnóstico uma abordagem detalhada do histórico do paciente, exame físico, dosagem sérica de TSH, calcitonina e tireoglobulina e a ultrassonografia da tireoide. Históricos de exposição à radiação, nódulos de crescimento rápido, sintomas de compressão, endurecimento e imobilidade, paralisia de corda vocal associada, linfadenomegalia cervical, antecedentes familiares importantes de CT ou de síndromes genéticas relacionadas, podem sinalizar uma necessidade de investigação mais aprofundada. Achados ultrassonográficos como microcalcificações, hipoecogenicidade, margens irregulares e vascularização central, também são relevantes para as decisões de diagnóstico. Da mesma forma, o exame de TSH, também auxilia na verificação por ser um indicador elementar. Níveis de TSH abaixo do valor de referência, podem indicar um nódulo "quente" que produz hormônios em quantidade excessiva, o que geralmente está associado a um risco muito baixo de malignidade, como mencionado anteriormente. Entretanto, um

TSH normal ou elevado também pode indicar a necessidade de investigação adicional por ter mais riscos de ser CT. Logo, em caso de suspeita de carcinoma tireoidiano, o diagnóstico costuma ser confirmado por uma biópsia aspirativa por agulha fina (PFIZER, 2022). Este tipo de biópsia é uma das modalidades utilizadas para detectar massas ou tumores e acaba evitando a necessidade de uma excisão formal. Durante a realização do procedimento, uma agulha de calibre 21 a 25 é inserida na lesão sólida ou cística para aspirar uma amostra de tecido ou líquido. Esta amostra subsequente é examinada em laboratórios com microscópios por meio da identificação de alterações e anormalidades celulares (CITOLAB, 2023).

### **Tratamento**

Em relação ao manejo desta patologia, a cirurgia de tireoidectomia continua sendo o tratamento mais eficaz e de primeira linha. Esse procedimento consiste na remoção parcial ou total da glândula juntamente com linfonodos anormais associados. Em complementação, terapias com iodo radioativo (<sup>131</sup>I) auxiliam na destruição de tecidos cancerosos que não conseguiram ser eliminados pela cirurgia (SBCO, 2023). Essa terapia consiste na ingestão deste isótopo, que será seletivamente absorvido por possíveis células remanescentes. Para pacientes de baixo risco de recorrência, nos quais a cirurgia obteve sucesso e há poucos tecidos patológicos restantes, é indicada a dose de 30 mCi de <sup>131</sup>I. Já para pacientes com risco intermediário ou alto, nos quais a doença é persistente ou existem metástases evidentes, é recomendada uma dose mais alta de 100 a 150 mCi (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

De acordo com a nova atualização do consenso brasileiro de endocrinologia sobre CT, o manejo deste distúrbio continua sendo um desafio para a medicina por sua heterogeneidade

em apresentação e evolução. A abordagem deve ser multidimensional, destacando as intervenções iniciais e o acompanhamento a longo prazo, em busca da aprimoração do tratamento (SBEM, 2013). Após a realização do já mencionado procedimento de primeira linha, a tireoglobulina (tg) deve ser medida em conjunto com anticorpos anti-tireoglobulina, o que oferecerá uma avaliação sensível da atividade do tumor residual ou recorrente. Essa proteína é específica da tireoide e sua presença no soro após a cirurgia pode sinalizar tecido tireoidiano residual. Comumente é utilizado o estímulo com hormônio tireotrófico (TSH) para melhorar a sensibilidade na detecção de tireoglobulina. A ultrassonografia cervical também é uma ferramenta eficaz para identificar a recorrência e deve ser realizada anualmente ou conforme a indicação clínica. É recomendado que o estímulo de Tg seja realizado entre 3 a 6 meses após a tireoidectomia e antes da ablação com <sup>131</sup>I, para verificar a presença de tecido tireoidiano residual (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

A persistência da doença deve ser cautelosamente avaliada a longo prazo e estratégias terapêuticas como reintervenção cirúrgica ou terapia adjuvante com <sup>131</sup>I são as alternativas mais utilizadas. No que diz respeito a radiações externas, são recomendadas apenas para situações específicas, como quando a remoção é incompleta ou o tecido canceroso tem pouca ou nenhuma absorção do <sup>131</sup>I. Esse método costuma ser usado para pacientes ineligíveis para novas intervenções cirúrgicas ou sem efetividade dos meios convencionais. Por fim, outras terapias direcionadas são utilizadas em caso de ineficácia do tratamento padrão, como os inibidores de tirosina quinase. Eles têm se mostrado eficientes na gestão da progressão da doença em pacientes que apresentam resistência ao <sup>131</sup>I. Além disto, funcionam bloqueando enzimas essenciais para o crescimento das células

cancerosas, atacando mutações genéticas específicas e reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos que alimentam o tumor (ROSÁRIO *et al.*, 2013).

### **Impacto Psicológico em Pacientes com Diagnóstico de Câncer**

Metade dos pacientes oncológicos têm elevada incidência de comorbidades mentais, incluindo transtorno de adaptação, depressão, ansiedade, queda na qualidade de vida e redução da autoestima. Fatores como estágio avançado da doença, histórico psiquiátrico prévio, dor não controlada e estressores adicionais contribuem para o aumento do risco. Além das afecções psiquiátricas mencionadas, é frequente a presença de angústia e ansiedade difusas, resultantes de diversos aspectos psicológicos, sociais e espirituais. Esses estados emocionais podem prejudicar a capacidade de enfrentamento do paciente frente à doença e ao tratamento (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Para aqueles que desenvolvem transtorno de adaptação - desequilíbrio psicofísico diante de eventos que demandam uma resposta defensiva (LIPP, 2007) -, pode ser comum adotar uma abordagem mais inflexível ao enfrentar os desafios associados ao câncer. Quando as estratégias habituais de enfrentamento falham, pode ocorrer o surgimento de sintomas de humor deprimido e ansiedade vinculados ao transtorno de adaptação. Em contrapartida, pacientes que se adaptam bem geralmente demonstram uma capacidade flexível de lidar com a situação (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Indivíduos com transtorno de adaptação tendem a obter resultados positivos através de psicoterapia breve. Intervenções precoces com profissionais de saúde, como aconselhamento por enfermeiros, são benéficas antes que o problema se agrave, evitando a necessidade de cuidados mais intensivos. A psicoterapia direcionada ao transtorno de adaptação concentra-se

diretamente nos estressores relacionados ao câncer, ensinando estratégias avançadas de enfrentamento e abordando os desafios imediatos da vida decorrentes da doença. Além disso, estabelecer redes de apoio social e fornecer psicoeducação desempenham papéis importantes no tratamento. Tanto grupos de apoio informais quanto terapia em grupo formal têm se mostrado altamente eficazes na melhoria da qualidade de vida e na redução dos sintomas de depressão e ansiedade (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Em pacientes com depressão maior foi realizado um estudo de 16 semanas, o Escitalopram foi comparado com placebo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em estágio II a IV. A incidência de depressão foi menor nos pacientes que receberam Escitalopram, porém houve uma tendência de maior taxa de abandono devido a efeitos adversos. Embora possa ser considerado o uso profilático de antidepressivos em alguns pacientes, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados antes de uma recomendação generalizada (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Pacientes ambulatoriais com câncer e depressão unipolar leve a moderada podem se beneficiar de cuidados colaborativos, que envolvem uma equipe multidisciplinar composta por clínico de atenção primária, gestor de caso e especialista em saúde mental. Estudos, incluindo uma meta-análise de cinco ensaios clínicos randomizados, mostraram que esses cuidados resultaram em melhorias significativas na condição dos pacientes após 12 meses de tratamento, embora a heterogeneidade entre os estudos seja substancial. No entanto, o envolvimento dos médicos de cuidados primários tem sido mínimo, destacando a necessidade de mais pesquisas para definir e aprimorar esse modelo de cuidado (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Já em pacientes com ansiedade e câncer, são utilizados tanto psicoterapia quanto uma gama de medicamentos ansiolíticos. Em estágios mais avançados da doença, a farmacoterapia pode envolver o uso cuidadoso de diferentes tipos de medicamentos, como benzodiazepínicos, neurolépticos, anti-histamínicos, antidepressivos e opioides analgésicos. Além do tratamento farmacológico para pacientes com câncer, terapias artísticas criativas adicionais, como arte, dança, música e escrita, parecem proporcionar algum alívio leve dos sintomas de ansiedade durante o tratamento, conforme indicado por uma análise de 25 estudos randomizados envolvendo 1.413 pacientes com câncer, principalmente de mama ou do sistema sanguíneo. No entanto, os benefícios percebidos diminuem ao longo do acompanhamento após o término do tratamento, com uma análise de cinco estudos e 246 pacientes mostrando que os níveis de ansiedade eram comparáveis entre os grupos que receberam terapia artística criativa e aqueles que não receberam (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Durante o tratamento do câncer, a ocorrência de delírium tem sido ligada a resultados desfavoráveis. Em pacientes que passaram por transplante de células-tronco hematopoiéticas, aqueles que experimentaram delírium mostraram sintomas consideravelmente mais graves de depressão, fadiga e ansiedade após 30 dias. Esses sintomas persistiram por até 80 dias, inclusive com comprometimento neurológico. A relação entre a gravidade da doença e o delírium ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, dois estudos observaram que a presença de delírium em pacientes com câncer estava ligada a uma maior taxa de mortalidade (ROY-BYRNE *et al.*, 2024).

Pacientes diagnosticados com câncer diferenciado de tireoide geralmente passam por cirurgia como tratamento principal, seguida de

radioiodoterapia e terapia de supressão hormonal tireoidiana, recebendo depois acompanhamento especializado de endocrinologistas (TUTTLE *et al.*, 2024). Por consequência, além do foco principal na gestão física da doença, é importante reconhecer que a incidência de problemas psiquiátricos, como ansiedade e depressão, pode ser significativa nesse grupo de pacientes. A jornada de tratamento para o câncer de tireoide, com suas implicações para a saúde física e mental, destaca a importância de uma abordagem holística que inclua o suporte psicológico e emocional ao lado do tratamento médico tradicional, sendo seguida pela radioiodoterapia, quando necessária, e pela terapia de supressão hormonal tireoidiana.

#### **Estilo de Vida Saudável na Prevenção do Câncer**

Os índices de câncer de tireoide têm aumentado relativamente a cada ano, representando aproximadamente de 1 a 2% de todos os cânceres diagnosticados globalmente. Apesar de ser uma das formas de câncer endócrino mais comum, pouco se sabe sobre a etiologia da doença, entretanto, diferenças dos índices de incidência internacionais deste tipo de câncer sugerem que fatores como alimentação e exercício físico podem estar diretamente relacionados ao aparecimento da neoplasia (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Apesar de o câncer ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, ele pode ser prevenido através de mudanças no estilo de vida e na aderência de hábitos saudáveis (ANAND *et al.*, 2008). Enquanto os fatores de risco estabelecidos para o câncer de tireoide, como histórico familiar e exposição à radiação são bem estudados, o papel da atividade física, da alimentação saudável, da obesidade e de outros hábitos têm sido objeto de investigação e debate (KITAHARA, 2022).

Para relacionar a obesidade e a atividade física com o risco de câncer de tireoide, pesquisadores examinaram dados de grandes estudos prospectivos e retrospectivos que avaliavam os fatores anteriormente citados. Alguns estudos sugerem associações positivas entre obesidade e câncer de tireoide, enquanto outros não encontraram nenhuma associação significativa. Da mesma forma, os resultados em relação a atividade física e câncer de tireoide também foram inconsistentes (KITAHARA, 2022).

Para entender melhor essas discrepâncias, os pesquisadores exploraram a possibilidade de vies de detecção, e descobriram que, de fato, ele pode desempenhar um papel crucial nas associações entre obesidade, atividade física e câncer de tireoide. Isso significa dizer que a obesidade e a atividade física afetam a probabilidade de diagnóstico de câncer de tireoide devido a diferenças na detecção de nódulos tireoidianos em indivíduos obesos ou ativos (KITAHARA, 2022).

Além disso, um recente estudo de caso-controle foi realizado no sul da Itália, buscando relacionar a atividade física com o câncer de tireoide. O nível de atividade física entre os participantes de cada grupo (saudáveis e diagnosticados com câncer) foi medido através de um questionário, que abordava a frequência, duração e intensidade do exercício. Os resultados revelaram que os indivíduos que praticavam maior nível de atividade física tinham um risco significativamente menor de desenvolver câncer de tireoide, quando comparados com os que eram menos ativos (FIORE *et al.*, 2019).

A atividade física regular está associada a modificações hormonais, melhora da resposta imune e redução da inflamação, fatores que podem influenciar no desenvolvimento do câncer de tireoide. Ademais, estudos prévios também sugerem que a atividade física pode afetar positivamente na regulação do iodo, um nutriente

essencial para a funcionalidade da tireoide (FIORE *et al.*, 2019). Ademais, o próprio consumo de iodo (excessivo ou insuficiente) tem sido associado a distúrbios na tireoide, mas ainda são necessárias mais evidências para confirmar essa associação (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Por fim, é importante citar o impacto do padrão alimentar geral na prevenção do câncer de tireoide. Dietas ricas em frutas, vegetais, grãos integrais e gorduras saudáveis podem ter efeitos benéficos devido ao seu potencial antioxidante e anti-inflamatório. Em contrapartida, o consumo excessivo de alimentos processados, gorduras saturadas e açúcares adicionados podem aumentar o risco de câncer de tireoide (GONÇALVES *et al.*, 2020).

A relação entre alimentação e câncer de tireoide é complexa, e embora haja evidências sugerindo que certos alimentos e padrões alimentares são capazes de prevenir e influenciar o risco de desenvolvimento da doença, ainda são necessários muitos estudos e pesquisas. Entretanto, hábitos saudáveis, uma dieta equilibrada e exercício físico são fundamentais para a saúde da tireoide e podem desempenhar um papel importante na prevenção do câncer (GONÇALVES *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

É inegável afirmar que a glândula tireóidea realiza um papel crucial na homeostase do corpo e que os cânceres relacionados a mesma afetam profundamente o físico e o mental do paciente que os carrega. Em suma, o capítulo destaca: os 3 principais tipos de cânceres detalhando de forma intrínseca cada um; os sintomas heterogêneos do câncer de tireoide, tendo como principais exemplos o nódulo proeminente na região da tireoide e alterações de voz; a importância do diagnóstico precoce, visto que o mesmo é considerado um câncer raro. Outros-

sim, a principal forma de tratamento deste câncer é a tireoidectomia - cirurgia que realiza remoção total ou parcial da glândula - regularmente seguida de sessões de radioterapia. Além disso, a parte psíquica do paciente também foi trabalhada, onde fica evidente que é necessário suporte psicológico pós tratamento devido a alta incidência de problemas psiquiátricos como ansiedade e depressão em portadores de

cânceres. As principais formas de prevenção do câncer de tireoide são a manutenção de hábitos saudáveis como uma boa alimentação e atividades físicas regulares. Assim, é de suma importância que a temática do câncer de tireoide receba visibilidade, aspirando desta maneira prevenir a doença e entender mais sobre como a mesma funciona e se apresenta nos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, N. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, v. 159, n. 3, p. 676–690, out. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>.

ANAND, P. O Câncer é uma Doença Evitável que Exige Mudanças Importantes no Estilo de Vida. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-0469.pdf>>. Acesso em: 1 maio. 2024.

BARRIL, N.; TAJARA, E. H. Aspectos moleculares do câncer tiroideano. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 43, n. 5, p. 313–324, out. 1999. DOI: (<https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000500003>).

BORGES, A. K. DA M. *et al.* Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 4, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400012>.

CITOLAB. Punção aspirativa por agulha fina - PAAF. Citolab Laboratório de Citologia Clínica e Histopatologia. Disponível em: <https://citolab.com.br/exames/puncao-aspirativa-por-agulha-finapaaf#:~:text=A%20aspira%C3%A7%C3%A3o%20por%20agulha%20fina,atividades%20logo%20ap%C3%B3s%20o%20exame>. Acesso em: 27 abr. 2024.

FIORE, M. Physical Activity and Thyroid Cancer Risk: A Case-Control Study in Catania (South Italy). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 8, p. 1428, 1 abr. 2019. DOI: 10.3390/ijerph16081428.

GONÇALVES, L. F.; MITUUTI, C. T.; HAAS, P. Efetividade da Alimentação na Prevenção do Câncer de Tireoide: Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 4, 21 out. 2020. DOI: 0.32635/2176-9745.RB-C.2020v66n4.1072.

INCA. Câncer de tireoide. GOV.BR, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/ti-pos/tireoide>. Acesso em: 27 abr. 2024.

KITAHARA, C. M. Obesity, physical activity, and thyroid cancer risk – disentangling true associations from detection bias. *Thyroid*, 9 nov. 2022. DOI: 10.1089/thy.2022.0618.

LIPP, M. E. N. Transtorno de adaptação. *Boletim - Academia Paulista de Psicologia*, v. 27, n. 1, p. 72–82, 1 jun. 2007.

MACIEL, R. M. B. Carcinoma diferenciado da tiróide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 42, n. 4, p. 299–305, ago. 1998 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27301998000400011>.

MAGALHÃES, P. K. R. *et al.* Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, p. 515–528, 1 out. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302-003000500004>.

PEREIRA, C. C. H. Morfologia e vascularização arterial das glândulas tireóides em gansos domésticos. *Braz. j. vet. res. anim. sci.*, p. 220–226, 2006. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2006.26502>.

PFIZER. Entenda o câncer de tireoide. Pfizer Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/cancer-de-tireoide#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20na%20tireoide%20%C3%A9,sejam%20investigados%20por%20um%20m%C3%A9dico>. Acesso em: 27 abr. 2024.

ROSÁRIO, Pedro Wesley *et al.* Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Scielo Brasil*, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/ksNJ478JDCZDKLKSktBTzrVH/?lang=en>. Acesso em: 27 abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400002>.

SANTOS, M. T. F. Anatomia Cirúrgica da Tireoide e Paratireoide. *Revista de Medicina*, v. 97, n. 1, p. 31-40, 2018. SBCO. Saiba quais são os sinais e sintomas de câncer de tireoide. Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, 2023. Disponível em: <https://sbco.org.br/saiba-quais-sao-os-sinais-e-sintomas-de-cancer-de-tireoide/>. Acesso em: 26 abr. 2024.

SBEM. Entendendo o câncer de tireoide. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2013. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/entendendo-o-cancer-de-tireoide/>. Acesso em: 27 abr. 2024.

SBEM. Tireoide. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2008. Disponível em: [https://www.endocrino.org.br/tireoide/#:~:text=A%20tireoide%20ou%20tiroide%20%C3%A9,25%20gramas%20\(no%20adulto\)](https://www.endocrino.org.br/tireoide/#:~:text=A%20tireoide%20ou%20tiroide%20%C3%A9,25%20gramas%20(no%20adulto).). Acesso em: 27 abr. 2024.

TOYOSHIMA, MARCOS TADASHI KAKITANI. Nódulos tireodíanos. Researchgate, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Marcos-Toyoshima/publication/347949784\\_Nodulos\\_tireoidianos/links/61b72d9ba6251b553ab51fcd/Nodulos-tireoidianos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marcos-Toyoshima/publication/347949784_Nodulos_tireoidianos/links/61b72d9ba6251b553ab51fcd/Nodulos-tireoidianos.pdf). Acesso em: 26 abr. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.13422.43845/1>.

UPTODATE. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-psychiatric-disorders-in-patients-with-cancer?sea>. Acesso em: 11 maio. 2024.

UPTODATE. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-psychiatric-disorders-in-patients-with-cancer?search=psychological%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-psychiatric-disorders-in-patients-with-cancer?search=psychological%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1).

UPTODATE. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?search=difficulty%20treating%20thyroid%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management?search=difficulty%20treating%20thyroid%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1).

VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. P. [Enzymes involved in thyroid iodide organification]. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia, v. 48, n. 1, p. 9–15, 1 fev. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100003>.

WARD, L. S. Epidemiologia do câncer de tireoide no Brasil: apontando direções na política de saúde do país. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, n. 4, p. 474–476, ago. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000400001>.

## Capítulo 10

# SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

**GIOVANNA DE FREITAS SANCHES<sup>1</sup>**  
**JULIANE RAISSA DE ALMEIDA SANTOS<sup>1</sup>**  
**LUCAS MIRANDA CAPÓSSOLI<sup>1</sup>**  
**JOÃO CARLOS RAMOS-DIAS<sup>2</sup>**

1. Discente - Curso de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

2. Docente - Área de Endocrinologia - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

*Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Hiperandrogenismo; Anovulação crônica*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrina prevalente entre mulheres em idade reprodutiva. Geralmente é diagnosticada entre os 20 e 30 anos de idade, e acomete cerca de 8 a 13% da população feminina mundial (SINGH *et al.*, 2023 & WHO, 2022). Essa condição é caracterizada por aumento dos níveis de andrógenos (hiperandrogenismo), anovulação crônica e morfologia ovariana policística, apresentando uma etiologia multifatorial e complexa, que envolve fatores genéticos, metabólicos e ambientais (FEBRASGO, 2023).

Além destas manifestações, a SOP está associada a distúrbios metabólicos significativos, como resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade central e síndrome metabólica, aumentando o risco das mulheres acometidas desenvolverem diabetes tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares. Essa complexidade afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos e comumente torna o tratamento multiterapêutico (FEBRASGO, 2023).

Entre as estratégias terapêuticas não medicamentosas para a SOP, destacam-se a adoção de hábitos alimentares saudáveis e atividades físicas regulares. As medidas farmacológicas incluem o uso de contraceptivos hormonais e medicamentos antiandrogênicos. Estes tratamentos ajudam a restaurar o equilíbrio hormonal e a melhorar os sintomas associados à SOP (CORRIE *et al.*, 2021 & FEBRASGO *et al.*, 2023).

Assim, devido à alta prevalência, etiologia complexa e os impactos na qualidade de vida das mulheres afetadas por essa disfunção, o presente trabalho de revisão tem como objetivo analisar as perspectivas e os avanços do diagnóstico e tratamento da SOP na literatura atual.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura a respeito da SOP, realizada no período de março a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados do Google Scholar, PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Foram utilizados os descritores: “Síndrome dos Ovários Policísticos”, “Fisiopatologia”, “Diagnóstico”, “Tratamento” e “Perspectivas Futuras”.

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos, diretrizes clínicas e revisões sistemáticas nos idiomas em inglês e português, publicados no período de 2009 a 2024, com maior foco para artigos de 2020 a 2024, que abordavam a temática proposta para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada; ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os artigos selecionados foram submetidos a leitura minuciosa e compilação de dados, e a partir disso, foram organizados a fim de fornecer uma síntese clara de cada estudo. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa e os resultados estão apresentados em forma descritiva. Ao final, a amostra é composta de 23 referências pertinentes para a confecção do presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fisiopatologia da SOP é complexa, sendo composta inicialmente por um aumento na secreção do hormônio luteinizante (LH) pela adenohipófise (hipófise anterior), secundário ao aumento dos pulsos de GnRH pelo hipotálamo. O LH hormônio se liga a receptores das células

da teca localizados nos folículos ovarianos, promovendo um estímulo exacerbado na conversão do colesterol em androgênios, principalmente testosterona, por essas células (DUMESIC *et al.*, 2015; FEBRASGO, 2023 & WALTERS *et al.*, 2018).

Por outro lado, a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) pela adenohipófise está reduzida na SOP, resultando em uma menor ligação desse hormônio com as células da granulosa dos folículos ovarianos em comparação com a interação do LH e as células da teca. Isso acarreta uma baixa conversão de androgênio em estrogênio pelas células da granulosa, culminando com um acúmulo de andrógenos circulantes (ASHRAF *et al.*, 2019; DUMESIC *et al.*, 2015; FEBRASGO, 2023 & WALTERS *et al.*, 2018). Como consequência, o amadurecimento de um folículo dominante fica prejudicado, levando a um estado de anovulação crônica (DUMESIC *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que, em certos cenários, essa condição de expressão hiperandrogênica está associada a outras circunstâncias, como o aumento na produção de andrógenos pelas glândulas adrenais (IBÁÑEZ *et al.*, 2017). Além disso, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e a hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina também desempenham um papel significativo na intensificação do efeito das gonadotrofinas (DING *et al.*, 2021; DUMESIC *et al.*, 2015; FEBRASGO, 2023 & IBÁÑEZ *et al.*, 2017). Isso ocorre porque além da insulina estimular a síntese de androgênios pelas células da teca no folículo ovariano, possuindo, assim, uma ação similar ao LH, ela também reduz os níveis de uma proteína carreadora de andrógenos, sintetizada no tecido hepático que regula a quantidade androgênica no sangue, conhecida como globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) (BULSARA *et al.*, 2021; FEBRASGO, 2023 &

WITCHEL *et al.*, 2019). Deste modo, pessoas com DM2 ou obesidade possuem um aumento do risco de desenvolverem SOP (BULSARA *et al.*, 2021 & WITCHEL *et al.*, 2019).

O hiperandrogenismo e as quantidades alteradas de gonadotrofinas (LH e FSH), combinado ao hormônio anti-Mulleriano, o qual impede a conversão de folículos primordiais em primários, provocam o desenvolvimento de pequenos folículos ovarianos que não amadurecem, configurando assim a condição conhecida como ovários policísticos (FEBRASGO, 2023 & IBÁÑEZ *et al.*, 2017).

A elevação dos níveis de andrógenos desencadeados pela SOP provocam manifestações clínicas virilizantes na mulher afetada, incluindo hirsutismo (excesso de pelos corporais terminais) em 70% dos casos, alopecia (20-30%) e acne (15-30%). Além disso, essa doença causa disfunções menstruais (70%), tais como fluxo menstrual escasso ou ausente, bem como irregularidade menstrual, o que pode levar à infertilidade (40%) (ASHRAF *et al.*, 2019; FEBRASGO, 2023; GOODMAN *et al.*, 2015; KANBOUR, 2022; MEIER, 2018 & SIRMANS, 2013).

O diagnóstico e os diferentes fenótipos associados a SOP seguem o Consenso de Rotterdam, o qual emprega três critérios específicos para tais propósitos, sendo: (1) presença de ovários policísticos (evidenciada na ultrassonografia ou em dosagem de AMH); (2) hiperandrogenismo bioquímico ou clínico (hirsutismo) e (3) alterações menstruais (como oligomenorreia ou amenorreia) (SPRITZER *et al.*, 2019 & TEEDE *et al.*, 2023). Para um diagnóstico definitivo de SOP no público feminino adulto, é necessário que pelo menos dois desses critérios estejam presentes. No entanto, se apenas houver hirsutismo e oligomenorreia é essencial também excluir outras condições que possam levar ao aumento dos níveis de andrógenos,

como tumores ovarianos ou adrenais (FEBRASGO *et al.*, 2023 & GONZÁLEZ *et al.*, 2019). Em adolescentes, devido ao comum desenvolvimento piloso e à presença de ciclos menstruais sem ovulação e irregulares, além de presenças de níveis androgênicos aumentados nesses ciclos, o critério diagnóstico mencionado anteriormente é considerado controverso (FEBRASGO, 2023). Ainda não há um consenso definitivo para o diagnóstico de SOP nesse público jovem (FEBRASGO, 2023).

A classificação fenotípica da SOP pode ser dividida em quatro categorias, sendo: A, B, C e D. O fenótipo A contempla todos os critérios de Rotterdam, enquanto o B carece de ovários policísticos. Ambos são os mais prevalentes, e são considerados como parte da SOP clássica. Por outro lado, o fenótipo C, caracterizado por menstruações regulares sem alterações, é classificado como SOP ovulatória. Enquanto isso, o fenótipo D, que exibe dois dos critérios, exceto a elevação androgênica, é identificado como SOP normoandrogênica (SPRITZER *et al.*, 2019).

Em um estudo conduzido no sudeste do Brasil para evidenciar a prevalência dos distúrbios metabólicos em mulheres com SOP, constatou-se que uma proporção significativa delas apresentava alguma dessas alterações. Entre os distúrbios mais comuns estavam a obesidade central e a dislipidemia, seguidas pela resistência à insulina e a síndrome metabólica (MAFAZIOLI *et al.*, 2020).

A SOP não possui uma cura definitiva, mas seu tratamento visa manejar as manifestações associadas à elevação androgênica, regular o ciclo menstrual, estimular a liberação do óvulo pelos ovários e atuar na prevenção de possíveis repercussões metabólicas e cardiovasculares como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e DM2. Contudo, de forma geral, o trata-

mento não é monoterápico e uma parcela considerável dos fármacos empregados não incluem o tratamento de toda a sintomatologia advinda da SOP (CORRIE *et al.*, 2021 & FEBRASGO *et al.*, 2023).

O tratamento inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. Entre as medidas não farmacológicas estão as intervenções sobre o estilo de vida, como manutenção de dieta saudável e redução ponderal, principalmente em caso de sobrepeso e obesidade, além de rotina de atividades físicas, a fim de melhorar a saúde metabólica, incluindo o perfil lipídico e sensibilidade à insulina. Eventualmente agentes farmacológicos antiobesidade podem ser prescritos juntamente com as orientações sobre mudanças nos hábitos de vida (SINGH *et al.*, 2023). Pode-se ainda realizar acompanhamento psicológico de mulheres acometidas pela SOP, uma vez que os sinais e sintomatologia como o hirsutismo e acne, por exemplo, podem desencadear auto-percepção depreciativa. Essas e outras manifestações clínicas e os impactos na autoimagem podem dificultar a aceitação social, além de estar relacionadas a ocorrência de quadros depressivos (FEBRASGO *et al.*, 2023).

O tratamento medicamentoso se fundamenta nos sintomas que as mulheres apresentam, os quais podem ser divididos em duas categorias: referentes a alterações do ciclo menstrual e aqueles relativos à infertilidade (CORRIE *et al.*, 2021). Em relação à sintomatologia associada a distúrbios menstruais e ao hiperandrogenismo, é possível utilizar:

- Anticoncepcionais orais combinados (AOC): são frequentemente considerados como a principal abordagem no tratamento dos sinais clínicos associados à elevação dos níveis de andrógeno, uma vez que atuam reduzindo a secreção de LH pela adenohipófise, diminuindo a secreção de andrógenos pelas glândulas suprarrenais e aumentando a síntese de SHBG. Em situações

em que o uso de AOC é inviável, é possível recorrer a fármacos contendo exclusivamente progesterona como alternativa. No entanto, é importante ressaltar que esses medicamentos não terão efeito sobre os níveis elevados de andrógenos (FEBRASGO *et al.*, 2023).

- Antiandrógenos: bloqueiam a ação dos androgênios em células-alvo. Exemplos de desses fármacos são a espironolactona e o acetato de ciproterona (FEBRASGO *et al.*, 2023).

- Sensibilizadores de Insulina: atuam combatendo o estado de hiperinsulinemia provocado pela resistência insulínica, reduzindo assim a sua ação na síntese de andrógenos. Um exemplo bem conhecido desse tipo de medicamento é a metformina. (SINGH *et al.*, 2023).

Para mulheres com o desejo de engravidar, as opções de tratamento são:

- Indutores de ovulação: correspondem a um tratamento eficaz para pacientes que desejam engravidar, sendo que o tratamento de primeira escolha é o Citrato de Clomifeno, um antagonista dos receptores de estrogênio. Outras classes de medicamentos utilizados com esse propósito são o inibidor da aromatase e gonadotrofinas (CORRIE *et al.*, 2021 & SINGH *et al.*, 2023).

- Suplementos de cálcio e vitamina D: visando atuar na diminuição da quantidade de AMH circulante em pacientes com carência de vitamina D (SINGH *et al.*, 2023).

É importante pontuar, portanto, que além das manifestações clínicas mais comuns, os componentes psicológicos são relevantes quando se realiza o diagnóstico e se elabora a estratégia terapêutica adequada a cada paciente, dessa forma, é necessário reconhecer que a SOP impacta diretamente a qualidade de vida da mulher e é necessário considerar a percepção da própria paciente acerca dos sintomas, quais as suas principais preocupações e as preferências

terapêuticas antes de definir o tratamento a ser adotado (TEEDE *et al.*, 2023).

Além das formas de tratamento já citadas, há terapêuticas emergentes e perspectivas futuras voltadas para a SOP, entre elas o transplante de microbiota fecal, emprego de estatinas, hormônios incretinas, além da utilização de miRNAs.

A disbiose é um importante fator relacionado à SOP, uma vez que a microbiota intestinal participa do equilíbrio dos níveis de hormônios sexuais e das respostas inflamatórias. Dessa forma, tratamentos bacterioterápicos, como o transplante de microbiota fecal, podem atenuar as alterações decorrente da SOP ao estimular a eubiose (CORRIE *et al.*, 2021 & SINGH *et al.*, 2023).

As estatinas, como a sinvastatina, podem melhorar o perfil lipídico e controlar o hiperandrogenismo, ao inibir enzimas essenciais para a produção de colesterol (KOLNIKAJ *et al.*, 2024 & SINGH *et al.*, 2023).

Os hormônios incretinas permitem a secreção de insulina dependente de glicose, além de estar associados à redução da resistência à insulina, quadro comumente observado em pacientes com SOP (CENA *et al.*, 2020 & SINGH *et al.*, 2023).

Os microRNAs (miRNA) podem ser úteis no tratamento da SOP, pois participam da expressão genética, sendo que a apresentação anômala dessas estruturas pode contribuir para a evolução da doença. Nesse sentido, identificar miRNAs alterados em tecidos como células da teca pode auxiliar no diagnóstico e fornecer estratégias de manejo terapêutico da SOP (SINGH *et al.*, 2023 & TAMADDON *et al.*, 2022).

No entanto, embora haja evidências sobre o potencial terapêutico desses tratamentos emergentes, ainda são necessárias mais pesquisas

para validar sua eficácia e segurança (CORRIE *et al.*, 2021 & SINGH *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

A SOP é uma condição endócrina comum em mulheres em idade reprodutiva e, embora a etiologia não seja totalmente esclarecida, a síndrome está associada ao maior risco de desenvolvimento de alterações metabólicas e cardiovasculares. Terapias emergentes têm demonstrado seu potencial terapêutico, como o uso de

miRNAs e o uso de estatinas. Entretanto, a etiologia complexa e as manifestações diversas da SOP, associados à ausência de dados sobre a prevalência, etiologia e desdobramentos da síndrome, torna o desenvolvimento dessas novas técnicas e procedimentos ainda um grande desafio. Faz-se necessária, portanto, a realização de mais pesquisas e estudos sobre a SOP para o desenvolvimento de terapias e estratégias de prevenção mais eficazes e individualizadas, impactando positivamente a qualidade de vida das pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHRAF, S. *et al.* Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: A review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 20, n. 1, 2019. doi: 10.1186/s43042-019-0031-4.

BULSARA, J. *et al.* A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, v. 3, 2021. doi: 10.1016/j.endmts.2021.100085.

CENA, H. & CHIOVATO, L. & NAPPI, R.E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, 2020. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.

CORRIE, L. *et al.* Combination therapy of curcumin and fecal microbiota transplant: Potential treatment of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses*, v. 154, 2021. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110644.

DING, H. *et al.* Resistance to the insulin and elevated level of androgen: A major cause of polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.741764.

DUMESIC, D.A. *et al.* Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, v. 36, n. 5, p. 487–525, 2015. doi: 10.1210/er.2015-1018.

FEBRASGO. Síndrome dos ovários policísticos. 3. ed. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, 2023. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/sindrome-.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2024.

GONZÁLEZ, F. *et al.* Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, n. 3, p. 934–946, 2019. doi: 10.1210/jc.2018-01143.

KANBOUR, S.A. & DOBS, A.S. Hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome: pathophysiology and controversies. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, v. 3, n. 1, p. 22–30, 2022. doi: 10.1089/andro.2021.0020.

KOLNIKAJ, T.S. *et al.* The current and emerging role of statins in the treatment of PCOS: The evidence to date. *Medicina (Kaunas)*, v. 60, n. 2, p. 244, 2024. doi: 10.3390/medicina60020244.

MAFFAZIOLI, G.D. *et al.* Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 151, n. 3, p. 383–391, 2020. doi: 10.1002/ijgo.13374.

MEIER, R.K. Polycystic ovary syndrome. *Nursing Clinics of North America*, v. 53, n. 3, p. 407–420, 2018. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.008.

NOGUEIRA, M.O. & PAIVA, A.C. Gut microbiota and its influence on polycystic ovarian syndrome. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 6, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n6-287.

REMPERT, A.N. *et al.* A systematic review of the psychosocial impact of polycystic ovarian syndrome before and after treatment. *Reproductive Sciences*, v. 30, n. 11, p. 3153–3178, 2023. doi: 10.1007/s43032-023-01285-x.

SINGH, S. *et al.* Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, 2023. doi: 10.3390/jcm12041454.

SIRMANS, S.M. & PATE, K.A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, v. 6, p. 1–13, 2013. doi:10.2147/CLEP.S37559.

SPRITZER, P.M. *et al.* Prevalence and characteristics of polycystic ovary syndrome in Brazilian women: protocol for a nation-wide case-control study. *BMJ Open*, v. 9, n. 10, 2019. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029191.

TAMADDON, M. & AZIMZADEH, M. & TAVANGAR, S.M. microRNAs and long non-coding RNAs as biomarkers for polycystic ovary syndrome. *Journal of Cell and Molecular Medicine*, v. 26, n. 3, p. 654–670, 2022. doi: 10.1111/jcmm.17139.

TEEDE, H.J. *et al.* Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 10, p. 2447–2469, 2023. doi: 10.1210/clinem/dgad463.

WALTERS, K.A. *et al.* New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 29, n. 12, p. 841–852, 2018. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.005.

WHO. World Health Organization. Polycystic ovary syndrome (PCOS). WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>. Acesso em: 01 maio 2024.

WITCHEL, S.F. & OBERFIELD, S.E. PEÑA, A.S. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *Journal of the Endocrine Society*, v. 3, n. 8, p. 1545–1573, 2019. doi: 10.1210/js.2019-00078.

## Capítulo 11

# RISCOS ASSOCIADOS AO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS

**RAYNARA PEREIRA CAMARGO<sup>1</sup>**  
**LUCAS MIRANDA CAPÓSSOLI<sup>1</sup>**  
**JOÃO CARLOS RAMOS-DIAS<sup>2</sup>**

1. Discente - Curso de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)
2. Docente - Área de Endocrinologia - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

*Palavras-chave: Esteroides anabolizantes androgênicos; Riscos; Efeitos adversos*

## INTRODUÇÃO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são moléculas com fórmula química semelhante à testosterona, um hormônio sexual masculino, com efeitos androgênicos e anabólicos (ANGELO, 2023 & CASTILHO, 2021). Essas substâncias são utilizadas para potencializar o ganho de massa muscular, o que gera força, resistência, velocidade e flexibilidade. (REYES-VALLEJO, 2020).

A síntese de hormônios androgênicos ocorre tanto nas glândulas suprarrenais quanto nos testículos. Contudo, a testosterona, essencial para o desenvolvimento de características sexuais masculinas, é produzida apenas pelas células de Leydig nos testículos, de forma direta ou indireta, por meio da produção dos metabólitos 5 $\alpha$ -di-hidrotestosterona (DHT) e estradiol (CARVALHAL, 2023).

Os EAA são prescritos por profissionais da área médica para o tratamento do hipogonadismo masculino, uma condição caracterizada pelos baixos níveis de testosterona devido a uma deficiência de produção pelas gônadas. Os sinais dessa deficiência variam conforme a faixa etária. Durante a adolescência, é possível que ocorra um impacto no crescimento em estatura e no desenvolvimento muscular, enquanto nos adultos podem surgir manifestações como diminuição do desejo sexual, atrofia muscular, problemas de fertilidade e até mesmo osteoporose (BEZERRA, 2022).

Nos últimos anos, houve uma crescente popularidade no uso dessas substâncias tanto para propósitos estéticos quanto esportivos. Muitos indivíduos recorrem a elas de maneira inadequada, na tentativa de atingir um "padrão corporal ideal", influenciados pela pressão estética imposta pela sociedade. Como consequência, podem ocorrer distúrbios de imagem física acompanhando essa busca por ganho de massa

muscular e redução do tecido adiposo, o que muitas vezes leva à combinação de doses excessivas de EAA para alcançar tais metas (ANGELO, 2023 & CASTILHO, 2021).

A utilização indiscriminada de EAA está relacionada a uma série de consequências físicas, sociais e psicológicas para os usuários. Os efeitos adversos decorrentes desse uso irresponsável variam consideravelmente de pessoa para pessoa, podendo resultar em danos severos (SOUZA, 2021).

Sendo assim, esta revisão tem como objetivo sintetizar as principais informações a respeito dos riscos associados ao uso inadequado dos EAA, de modo a colaborar para uma compreensão mais aprofundada deste tema bastante atual.

## MÉTODO

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura realizada no período de março a maio de 2024 por meio de pesquisas efetuadas nas seguintes bases de dados científicas: *Google Scholar*, *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores: “esteroides anabolizantes androgênicos”, “mecanismo de ação”, “riscos” e “efeitos adversos”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2019 a 2023; que abordavam as temáticas propostas pela pesquisa e disponibilizados na íntegra. Foram incluídos artigos científicos, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e relatórios oficiais.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo; que não abordavam diretamente a proposta estudada; ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após um levantamento inicial, encontramos 30 artigos, os quais foram submetidos a

uma leitura detalhada para a coleta de dados e, em seguida, organizados de forma a fornecer uma síntese concisa e abrangente de cada estudo. A análise foi realizada de forma qualitativa e os resultados apresentados em forma descritiva. Ao final, selecionamos uma amostra de 12 referências consideradas relevantes para esta revisão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as principais razões que levam ao uso inadequado de EAA, destaca-se a busca pela “estética corporal ideal”, sobretudo entre os jovens e os adeptos da musculação. Embora esse fenômeno seja mais comum entre homens, é relevante notar que, nos últimos anos, a concepção do “corpo ideal feminino” tem evoluído em direção à valorização da hipertrofia muscular. Este cenário tem contribuído significativamente para o aumento do uso dessas substâncias entre as mulheres. Desse modo, ambos os sexos, preocupados com sua imagem dentro de seus círculos sociais, enxergam nos EAA um atalho para alcançar a forma física desejada (BEZERRA, 2022; CASTILHO, 2021 & HAVNES, 2021).

Em relação aos profissionais fisiculturistas, eles são usuários frequentes dessas substâncias, impulsionados pela necessidade de alcançar uma imagem corporal ideal para competir em alto nível. Porém, vale salientar que o mero consumo de suplementos alimentares, especialmente naqueles que praticam atividade física, é apontado como um fator de risco associado à utilização dos EAA (BEZERRA, 2022).

Conforme estabelecido pela Lei 9.965, de 2000, certos EAA são sujeitos a regulamentação no Brasil, exigindo prescrição médica ou odontológica para sua aquisição, enquanto alguns desses produtos, como a Trembolona inje-

tável, são expressamente proibidos em todo território nacional, em conformidade com a resolução nº 791, de 2021 (PIRES, 2022).

Quanto às vias de administração dos EAA, as mais frequentes incluem as formas injetáveis, como injeções intramusculares e implantes subcutâneos, além da via oral e transdérmica. O substrato da injeção intramuscular é derivado de óleos vegetais, os quais se depositam nas células musculares. Em relação aos EAA orais, estes normalmente se apresentam na forma de comprimidos que, após absorção intestinal, são metabolizados diretamente no fígado (BOND, 2022).

As ações androgênicas dos EAA incluem alterações na pilificação e no desejo sexual, aumento da massa muscular, desenvolvimento de características sexuais secundárias masculinas e maturação dos órgãos sexuais (BEZERRA, 2022 & SOUZA, 2021). Já as atividades anabólicas dessas substâncias incluem o espessamento das cordas vocais, indução da produção proteica, lipólise, aumento da laringe e contenção de nitrogênio (BEZERRA, 2022 & SOUZA, 2021). Além disso, são elementos essenciais para o funcionamento do sistema reprodutivo masculino, e interferem na produção de células vermelhas do sangue, na regulação da composição corporal, na cognição, assim como na preservação da integridade óssea. (CARVALHAL, 2023).

Portanto, o uso indevido de EAA sem orientações de um profissional da saúde pode levar a severas consequências nos mecanismos supracitados e, dessa maneira, resultar em danos significativos aos tecidos hepático, cardíaco, renal, cutâneo, laríngeo, tireoidiano, reprodutivo, nervoso e ósseo (CASTILHO *et al.*).

Os EAA são hepatotóxicos, ou seja, causam lesões hepáticas através do estresse oxidativo. Eles aumentam a migração de células do sis-

tema imune nesse tecido, desencadeando a ativação dos macrófagos hepáticos, promovendo assim a elevação da produção de fatores inflamatórios e de colágeno. (CARVALHAL, 2023). Esse processo é corroborado pela metabolização do EAA orais pelo fígado. Assim, o uso dessas substâncias pode resultar no desenvolvimento de doenças hepáticas, como hepatites, icterícia e neoplasias hepáticas (SOUZA, 2021).

A função cardíaca é prejudicada pelo uso de EAA, visto que eles afetam os cardiomiócitos, causando lesões e, conseqüentemente, aumentando o risco de arritmias e mortes relacionadas a esse sistema. (SOUZA, 2021). Além disso, também pode haver uma elevação na proporção LDL/HDL, o que aumenta o risco de aterosclerose e, conseqüentemente, infarto do miocárdio (BEZERRA, 2022 & GOMES, 2023). Essas substâncias também impactam negativamente nos níveis de hemoglobina e em fatores de coagulação sanguínea, aumentando assim a suscetibilidade a doenças cardiovasculares, como o acidente vascular encefálico, devido à formação de coágulos (SOUZA, 2021).

É consenso que o uso inadequado de EAA traz riscos tanto para homens quanto para mulheres, contudo, a expressão das alterações fisiológicas é divergente no sistema reprodutivo de cada um (HAVNES *et al.* 2021).

Em relação ao sistema reprodutor masculino, há um feedback negativo sobre o eixo gonadotrófico, resultando em redução na produção de testosterona endógena, além de ginecomastia e atrofia testicular. Durante o período de uso dos EAA o indivíduo não tem queixas relacionadas à redução na produção de sua testosterona, mas se houver interrupção da medicação, como seu eixo está bloqueado, haverá queixas de diminuição do desejo sexual, produção de espermatozoides anômala e infertilidade, geralmente transitória. (BEZERRA, 2022).

No corpo feminino, as principais manifestações decorrentes do uso dos EAA estão associadas ao hiperandrogenismo. Isso pode resultar em alterações menstruais, hirsutismo, redução da atividade da tireoide, hipertrofia clitoriana, alopecia, ressecamento cutâneo, acne, queda dos níveis de imunoglobulinas, bem como engrossamento da voz e rouquidão. Algumas dessas alterações no organismo feminino são irreversíveis, como o aumento do clitóris e o engrossamento da voz (ANGELO, 2023; BEZERRA *et al.*, 2022).

Há uma relação direta entre uso indiscriminado de EAA com infertilidade, haja visto que um aumento expressivo na quantidade de testosterona circulante causa supressão das gonadotrofinas por feedback negativo, com diminuição de sua secreção pela adenohipófise. Conseqüentemente, haverá menor síntese de testosterona pelas células de Leydig e diminuição da estimulação das células de Sertoli, resultando em redução na espermatogênese (CARVALHAL, 2023).

Os EAA provocam aumento na síntese de sebo, que favorece o aparecimento de acne facial e corporal. Além disso, a testosterona pode acarretar outros efeitos adversos, tais como a queda de cabelo, especialmente notável em homens, o aumento do risco de câncer de próstata e a disfunção erétil (BOND, 2022).

Devemos destacar o risco da utilização de EAA durante a adolescência, pois o uso dessas substâncias está atrelado a uma redução da estatura alvo, uma vez elas provocam um fechamento precoce da placa epifisária (MELO, 2022).

Essas substâncias também possuem ação no tecido nervoso, atuando nos centros de regulação do humor, agressividade e sexualidade, o que justifica as oscilações observadas nesses comportamentos durante e após o uso de EAA. Além disso, o sistema límbico é afetado nos

usuários de EAA, culminando em perturbações relacionadas ao comportamento e a memória (SHARMA, 2022).

Os estudos apontam que de 20% a 30% dos indivíduos que utilizam EAA apresentam transtornos relacionados ao temperamento e emoções durante os ciclos da medicação, como períodos de extrema tristeza e agitação, podendo apresentar até reações psicóticas (SOUZA, 2021).

Essas alterações comportamentais são pre-ocupantes, principalmente se considerarmos que um terço dos usuários de esteroides apresentam dependência (SOUZA, 2021). Essa dificuldade em abandonar o uso dessas substâncias ocorre devido à forma como são utilizadas. Os ciclos de EAA duram de quatro a 16 semanas, período em que ocorre um aumento gradual da testosterona, até atingir uma dose máxima, que é mantida até o fim do ciclo. Ao final desse processo, os valores de testosterona vão retornar aos valores basais, e é nesse momento que os indivíduos sentem uma necessidade fisiológica e psicológica de utilizar esteroides para aumentá-los novamente, para não ficarem privados dos valores supra fisiológicos de testoste-

rona que eram oferecidos pelos EAA. Esta oscilação nos valores de testosterona “durante” e “após” os ciclos está diretamente relacionado a distúrbios de humor (BEZERRA, 2022).

## CONCLUSÃO

O uso indevido de EAA seja para propósitos terapêuticos, estéticos ou esportivos representa uma tendência global preocupante na atualidade. As consequências para o organismo, a curto e longo prazo, são variadas e inegáveis, afetando tanto homens quanto mulheres. Assim, é imprescindível aumentar a conscientização de todos sobre esse tema. Isso implica não apenas em buscar acompanhamento profissional, mas também promover a conscientização entre os profissionais de saúde, usuários e a população em geral, destacando os riscos à saúde associados ao uso indiscriminado dessas substâncias. Recomenda-se, para estudos futuros, uma investigação mais apurada da incidência de danos causados pelo uso de EAA para fins estéticos e a análise dos resultados em longo prazo, a fim de identificar possíveis consequências deletérias à saúde ainda não abordadas nas pesquisas existentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELO, G.F. *et al.* Efeitos, riscos e repercussões clínicas acerca do uso de esteroides anabolizantes. *Revista Interdisciplinar em Saúde*, v. 10, n. 1, p. 744-754, 2023. doi: 10.35621/23587490.v10.n1.p744-754.

BEZERRA, A. S. *et al.* Riscos relacionados ao uso de anabolizantes esteróides para fins estéticos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. 1-10, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i7.29983.

BOND, P. & SMIT, D. L. & RONDE, W. Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.

CARVALHAL, A.R. Avaliação da relação benefício-risco na utilização de esteróides anabolizantes. Universidade de Lisboa, 2023. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/64019/1/MICF\\_André\\_Carvalho.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/64019/1/MICF_André_Carvalho.pdf). Acesso em: 18 abr. 2024.

CASTILHO, B. V. *et al.* Esteroides anabolizantes androgênicos: conscientização sobre uso indiscriminado, utilização na terapêutica e relação risco-benefício. *Vitalle - Revista de Ciências da Saúde*, v. 33, n. 3, p. 89–95, 2021. doi: 10.14295/vitalle.v33i3.12726.

GOMES, D. A. *et al.* Síndrome Coronariana Aguda em um Jovem do Sexo Masculino com Uso Prolongado de Esteroides Androgênicos Anabolizantes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, n. 2, 2023. doi: 10.36660/abc.20220233.

HAVNES, I.A. *et al.* Anabolic-androgenic steroid use among women – A qualitative study on experiences of masculinizing, gonadal and sexual effects. *International Journal of Drug Policy*, v. 95, 2021. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102876.

MELO, A.F. & AMORIM, A.T. Risks of the use of androgen anabolic steroids in sports. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 8, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i8.30732.

PIRES, J.F. *et al.* Efeitos colaterais associados ao uso do acetato de trembolona em praticantes de musculação. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, v. 8, n. 6, p. 276–285, 2022. doi: 10.51891/rease.v8i6.5828.

REYES-VALLEJO, L. Uso y abuso de agentes anabolizantes en la actualidad. *Current use and abuse of anabolic steroids*. *Actas Urológicas Españolas*, v. 44, n. 5, p. 309-313, 2020. doi: 10.1016/j.acuro.2019.10.011.

SHARMA, A. *et al.* Common symptoms associated with usage and cessation of anabolic androgenic steroids in men. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 36, n. 5, 2022. doi: 10.1016/j.beem.2022.101691.

SOUZA, D. & SOUZA, E. & PEREIRA, S. Os riscos associados pelo uso não orientado de anabolizantes hormonais. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i14.22552.

## Capítulo 12

# DOENÇA DE CUSHING: FISIOPATOLOGIA, SINTOMAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

**BÁRBARA NICOLLI VERÍSSIMO STEIN<sup>1</sup>**  
**ANTÔNIA PENIDO DUMONT<sup>1</sup>**  
**RAFAEL INNOCÊNCIO PIRES<sup>1</sup>**

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

*Palavras-chave: Doença de Cushing; Hipercortisolismo endógeno; Hormônio adrenocorticotrófico*

## INTRODUÇÃO

A doença de Cushing (DC) é um distúrbio endócrino caracterizado pela produção excessiva de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise anterior, levando à liberação de um excesso de cortisol das glândulas supra-renais (KAIRYS N, *et al.*, 2023).

O hipercortisolismo endógeno está associado a um risco aumentado de manifestações cardiovasculares e metabólicas, bem como distúrbios respiratórios, complicações psiquiátricas, osteoporose e infecções, levando a altas taxas de morbidade e mortalidade. É vital diagnosticar a doença de Cushing o mais cedo possível e implementar um plano de tratamento para levar a um prognóstico bem-sucedido e a um baixo número de complicações (BULIMAN, *et al.*, 2016).

Dentre as várias etiologias para a síndrome de Cushing (SD), o tumor hipofisário produtor de ACTH, ou seja, a DC, é a causa mais comum, responsável por aproximadamente 70% dos casos (TRITOS *et al.*, 2019). A incidência anual foi de 1,2 a 2,4 por milhão em estudos europeus de base populacional e de 6,2 a 7,6 por milhão de pessoas-ano nos Estados Unidos, com predominância de 3 a 5 vezes no sexo feminino. A faixa etária mais acometida está entre 20 e 40 anos (ANDRADE, 2021; NIEMAN, 2023). Quanto às características morfológicas do tumor, ele costuma ser pequeno e benigno (adenoma), mas pode, raramente, apresentar caráter maligno (carcinoma) (TRITOS *et al.*, 2019). Além disso, a maioria são esporádicos, resultantes de expansão monoclonal de uma única célula mutada. Ocasionalmente, eles podem ocorrer como parte de uma síndrome genética, a mais comum sendo neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e iso-família adenomas hipofisários tardios (SHARMA *et al.*, 2015).

O objetivo deste estudo foi elucidar a fisiopatologia, os sintomas, o diagnóstico e o tratamento da Doença de Cushing.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SCiELO e Medline. Foram utilizados os descritores: *Cushing's Disease*, *Endogenous Hypercortisolism*, *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH). Desta busca foram encontrados 146 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2015 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 48 artigos que foram selecionados posteriormente a partir do título, conteúdo e propostas de interesse, sendo submetidos 18 artigos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia

Em condições normais, as atividades diárias e o ciclo circadiano são responsáveis por alterar os níveis de cortisol circulante, com a finalidade de permitir que os órgãos trabalhem adequadamente e o que o indivíduo seja capaz de sobreviver às demandas ambientais. Os neurônios

CRH (parvocelulares) no núcleo paraventricular do hipotálamo secretam hormônios que estimulam a adeno-hipófise a produzir e a liberar ACTH para a corrente sanguínea. ACTH estimula o córtex adrenal a produzir cortisol através da esteroidogênese (RAFF *et al.*, 2015). Essas reações de síntese ocorrem na zona fasciculada do córtex da glândula adrenal, sendo o colesterol o precursor (TURCU *et al.*, 2015).

A grande maioria dos tumores hipofisários corticotróficos, cerca de 20-60% dos casos, são formados devido a mutações monoclonais esporádicas em uma única célula (YAMAMOTO *et al.*, 2021). Essas mutações são geralmente encontradas no gene USP8, responsável por codificar uma enzima chamada de ubiquitinase relacionada à regulação da síntese de ACTH. Acredita-se que ocorra um aumento da atividade dessa enzima, levando à superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Estudos mostram que a superexpressão desse receptor EGFR é uma patogênese dos tumores produtores de ACTH, devido à sua proliferação aumentada e hipersecreção do hormônio adrenocorticotrófico (THEODOROPOULOU *et al.*, 2022).

### Sintomas

As repercussões clínicas da DC são conhecidas no meio médico como síndrome de Cushing. O paciente pode se queixar, por exemplo, de ganho de peso, letargia, fraqueza muscular, psicose e depressão. Todos esses sintomas, e mais outros sinais clínicos, podem ser justificados pelas alterações sistêmicas que o excesso de colesterol causa, e estão associados a múltiplos fatores de risco cardiovascular que afetam fortemente a morbimortalidade do indivíduo. Esses fatores de risco incluem acúmulo de gordura visceral, hipertensão arterial sistêmica, aumento da resistência insulínica e dislipidemia (NETO, 2016; SHARMA ST *et al.*, 2015b). É

interessante mencionar que a apresentação clínica da SD é variável, sendo influenciada pelo sexo e pela severidade e duração da doença. Nenhum sinal ou sintoma é considerado patognômico, e a fisiopatologia de alguns deles será discutida a seguir (SHARMA ST *et al.*, 2015a).

A obesidade frequentemente é o primeiro sinal da DC, e está presente na grande maioria dos casos. O estado crônico de excesso de cortisol altera a distribuição de tecido adiposo no organismo. Dessa forma, ocorre acúmulo de gordura na face e no pescoço, sinais clínicos conhecidos como “face em lua cheia” e “giba de búfalo”, respectivamente (NETO, 2016). O excesso de gordura também acontece nas vísceras e na região central do abdome, levando ao aumento da medida da circunferência abdominal (HARTMANN *et al.*, 2023).

O cortisol influi, através de mecanismos multifatoriais, na lipólise, na produção e circulação de ácidos graxos, na síntese de lipoproteínas e nos níveis de triglicerídeos (SHARMA ST *et al.*, 2015b). Logo, é comum a presença de dislipidemia nos pacientes com a doença ativa, caracterizada por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e alterações variáveis nos níveis de HDL (HARTMANN *et al.*, 2023). Ainda, o excesso de glicocorticóides induz superexpressão de enzimas da gliconeogênese, resultando em aumento da produção de glicose, além de prejudicar a via de sinalização do receptor insulínico no organismo, reduzindo sua expressão na superfície celular. Portanto, desenvolve-se o estado de resistência à insulina, podendo ser diagnosticado como diabetes mellitus na Doença de Cushing (SHARMA *et al.*, 2015b). Esteatose hepática é uma possível complicação das condições clínicas supracitadas (SHARMA *et al.*, 2015a).

A hipertensão arterial é muito prevalente nas apresentações clínicas (NIEMAN, 2023). A fisiopatologia é devido à capacidade do cortisol de atuar, quando em grandes quantidades, como

mineralocorticóide, que leva à ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS). O RAAS regula a concentração de sódio plasmático e a pressão do sangue arterial, e sua ação exacerbada pode evoluir para hipertensão arterial (KAIRYS *et al.*, 2024).

A DC é responsável por determinar o remodelamento cardiovascular. Os vasos podem apresentar aumento da espessura das camadas íntimas e médias, além de redução do coeficiente de distensibilidade. Considerando a mudança no perfil lipídico, há também maior risco de formação de placas ateroscleróticas (SHARMA ST *et al.*, 2015b). Quanto às alterações nas estruturas e funcionalidade cardíacas, podem ser identificados hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e disfunções sistólica e diastólica, que podem resultar em redução da fração de ejeção. Porém, os pacientes raramente apresentam cardiomiopatia dilatada ou insuficiência cardíaca evidente (COULDEN, 2022).

A saúde osteomuscular também é afetada, sendo, inclusive, a fraqueza muscular um sintoma muito importante no diagnóstico de hiper-cortisolismo (NETO, 2016). O cortisol tem efeito catabólico nos músculos esqueléticos, cursando com perda de massa magra e debilidade em funções que exigem esforço muscular, como levantar-se ou subir escadas (NIEMAN, 2023). Quanto à estrutura óssea, a ação vigorosa dos glicocorticóides reduz a atividade osteoblástica e aumenta a atividade osteoclástica, além de diminuir a absorção intestinal de cálcio e aumentar sua excreção urinária. Portanto, verifica-se a manifestação de osteoporose e de fraturas ósseas (SHARMA ST *et al.*, 2015b).

No sistema tegumentar, ocorre a formação de estrias violáceas, com aproximadamente 1 cm de largura (SHARMA ST *et al.*, 2015a). À medida que a pele frágil é distendida pelo ganho de peso, “listras” largas e roxas avermelhadas surgem, porque a pele fina não esconde a cor do sangue venoso na derme subjacente. Os locais

mais frequentes são seios, quadris, abdômen, nádegas, coxas e axilas (NIEMAN, 2023). Equimoses aos mínimos traumas podem aparecer, refletindo a fragilidade capilar e perda de tecido conjuntivo subcutâneo, dado os efeitos catabólicos do glicocorticoide (NETO, 2016). Por fim, ocorre hiperpigmentação da pele, induzida pelo excesso de ACTH liberado pelo tumor hipofisário, uma vez que o ACTH é o principal hormônio estimulante dos melanócitos (NIEMAN, 2023).

A maioria dos pacientes têm distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, insônia, irritabilidade e ataques de pânico. Dentre eles, depressão, ansiedade e irritabilidade são os de maior prevalência. A aprendizagem, a cognição e a memória são prejudicadas, devido a uma associação entre hipercortisolismo e redução do volume do hipocampo e do cérebro em geral (NIEMAN, 2023).

### **Diagnóstico**

Os testes de triagem e diagnóstico para a SC, os quais analisam a secreção de Cortisol, incluem a dosagem de cortisol salivar noturno (CSN) o teste de supressão de dexametasona durante a noite (SDDN), ou teste de dexametasona de baixa dose em 2 dias (DBD) e dosagem de cortisol urinário livre (CUL) de 24h (DE ARAUJO HARTMANN, 2023).

Os testes denunciam distúrbios ligados ao cortisol, porém não evidenciam a real etiologia por trás da SC, logo o diagnóstico de DC deve ser realizado radiologicamente, confirmando a presença de tumores hipofisários secretores de ACTH (DE ARAUJO HARTMANN, 2023). Os adenomas hipofisários associados à Doença de Cushing demonstram uma alta atividade bioquímica e são predominantemente identificados como microadenomas (LONSER *et al.*, 2022). Embora geralmente se localizem na parte posterior da glândula pituitária, também podem surgir na haste hipofisária.

Após identificado um quadro de hipercortisolismo dependente de ACTH, o próximo passo na investigação diagnóstica é a realização de uma ressonância magnética nuclear (RMN) da hipófise e do cérebro, onde cerca de 60% dos pacientes com Doença de Cushing demonstram uma lesão focal nesta etapa (DE ARAUJO HARTMANN,2023).

### **Tratamento**

O tratamento inicialmente preferido para a Doença de Cushing envolve a remoção cirúrgica por meio da abordagem transfenoidal, que é amplamente aceita como a técnica de escolha, porém caso a doença persista após a cirurgia, uma reoperação pode ser necessária, embora seja recomendado um período de observação de 4 a 6 semanas para confirmar a necessidade de um novo procedimento cirúrgico (PESCADOR *et al.*, 2019).

A reemergência após uma cirurgia eficaz é caracterizada pelo retorno dos sintomas clínicos e bioquímicos do hipercortisolismo, após um período de remissão inicial, logo a abordagem inicial para tratar a Doença de Cushing recorrente é considerar uma segunda cirurgia transfenoidal (TSS). Se a remoção cirúrgica não for completa, a radioterapia (RT) pode ser combinada com um tratamento medicamentoso de curto prazo para garantir o controle a longo prazo da Doença de Cushing recorrente ou persistente (essa combinação também é aplicada em casos de crescimento tumoral agressivo) (DE ARAUJO HARTMANN,2023).

Dentro da abordagem farmacológica, três classes de drogas são principalmente usadas: Antagonistas dos receptores de glicocorticóides, utilizados com o intuito de amenizar o efeito periférico do hipercortisolismo, agentes corticotróficos direcionados, se ligam aos receptores de somatostatina e dopamina nos adenomas da DC, inibidores da esteroidogênes,

bloqueiam a produção de cortisol pela adrenal, diminuindo a síntese de glicocorticóides e/ou produção e secreção de andrógenos adrenais (DE ARAUJO HARTMANN,2023).

Como último recurso terapêutico, a adrenalectomia bilateral é considerada após o fracasso de todas as outras opções de tratamento. Após a cirurgia, a insuficiência adrenal resultante requer a administração de cortisol em doses de estresse, bem como a reposição vitalícia de glicocorticóides e mineralocorticóides, porém a adrenalectomia bilateral pode levar ao desenvolvimento da síndrome de Nelson, devido ao crescimento de um adenoma corticotrófico preexistente. Em certos casos, é recomendada precocemente para pacientes com hipercortisolismo grave, onde é necessário um tratamento rápido e definitivo para interromper os efeitos prolongados da doença não controlada (DE ARAUJO HARTMANN,2023).

### **CONCLUSÃO**

A Doença de Cushing é um distúrbio endócrino complexo que demanda uma compreensão abrangente de sua fisiopatologia, sintomas, diagnóstico e tratamento para uma abordagem clínica eficaz. Este estudo delineou as múltiplas facetas dessa condição, desde suas origens moleculares até suas manifestações clínicas e as opções terapêuticas disponíveis. A identificação precoce dos sintomas e o diagnóstico preciso são cruciais para iniciar o tratamento adequado, que pode envolver desde intervenções cirúrgicas até abordagens farmacológicas. Com uma compreensão mais profunda da Doença de Cushing, os profissionais de saúde estão mais capacitados a oferecer cuidados individualizados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa síndrome endócrina debilitante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, LUIS GUILHERME. Síndrome de Cushing: o que o médico generalista deve saber | Colunistas. Sanarmed, 26 abr. 2021. Disponível em: <https://sanarmed.com/sindrome-de-cushing-o-que-o-medico-generalista-deve-saber-colunistas/>. Acesso em: 10 maio 2024.

BULIMAN, A *et al.* "Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment." *Journal of medicine and life* vol. 9,1 (2016): 12-18.

COULDEN A, HAMBLIN R, WASS J, KARAVITAKI N. Cardiovascular health and mortality in Cushing's disease. *Pituitary*. 2022 Oct;25(5):750-753. doi: 10.1007/s11102-022-01258-4. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35869339; PMCID: PMC9587928.

DE ARAUJO HARTMANN, ANA CAROLINA *et al.* Doença de Cushing-aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 16740-16752, 2023.

FLESERIU M, AUCHUS R, BANCOS I, *et al.* Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687601; PMCID: PMC8743006.

HARTMANN, A. C. de A.; FIRMO, C. R.; ALVES, G. A. D. O.; COURI, J. C. de C.; DEMOURA, L. S. R.; BOAVENTURA, J. V.; CARVALHO, L. de S.; DA CRUZ, T. B. F.; DA FONSECA, C. A. G.; ARAUJO, J. V. G. Doença de Cushing - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 16740–16752, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-210. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61952>. Acesso em: 11 maio 2024.

KAIRYS N, ANASTASOPOULOU C, SCHWELL A. Cushing Disease. [Updated 2023 Feb 27]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448184/>

LONSER RR, NIEMAN L, OLDFIELD EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg*. 2017 Feb;126(2):404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27104844.

N.A. TRITOS & B. M. K. BILLER. Current management of Cushing's disease. *Wiley Online Library*, 11 set. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.12975>. Acesso em: 10 maio 2024.

NETO, R. A. B. Síndrome de Cushing. *MedicinaNET*, 2016. Disponível em: [https://www.medicina-net.com.br/conteudos/revisoes/6929/sindrome\\_de\\_cushing.htm](https://www.medicina-net.com.br/conteudos/revisoes/6929/sindrome_de_cushing.htm). Acesso em: 10 maio 2024.

NIEMAN, L. K. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing syndrome. *UpToDate*, 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushing-syndrome?search=cushing%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushing-syndrome?search=cushing%20disease&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4). Acesso em: 10 maio 2024.

PESCADOR, M. V. B.; HAYASHI, F. Y. M. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING: UM RELATO DE CASO. *Revista Thêma et Scientia*, v. 9, n. 1E, p. 77–82, 5 dez. 2019.

RAFF H, CARROLL T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25480800; PMCID: PMC4324701.

SHARMA ST, NIEMAN LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):188-94. doi: 10.1007/s11102-015-0645-6. PMID: 25724314; PMCID: PMC4374115.

SHARMA ST, NIEMAN LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336. PMID: 25945066; PMCID: PMC4407747.

THEODOROPOULOU M, REINCKE M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. *Pituitary*. 2022 Oct;25(5):689-692. doi: 10.1007/s11102-022-01253-9. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852754; PMCID: PMC9587954.

TURCU AF, AUCHUS RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002. PMID: 26038201; PMCID: PMC4506691.

YAMAMOTO M *et al.* Aggressive Cushing's Disease: Molecular Pathology and Its Therapeutic Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 16;12:650791. doi: 10.3389/fendo.2021.650791. PMID: 34220707; PMCID: PMC8242934.

## Capítulo 13

# HIPOPARATIREOIDISMO

**JULIA DE ABREU E OLIVEIRA<sup>1</sup>**  
**TAYNARA DE ALMEIDA CASTANHO<sup>1</sup>**  
**LUCAS MIRANDA CAPOSSOLI<sup>1</sup>**  
**JOÃO CARLOS RAMOS-DIAS<sup>2</sup>**

1. Discente – Curso de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP).
2. Docente – Área de Endocrinologia - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Sorocaba/PUC-SP)

*Palavras-chave: Hipoparatiroidismo; PTH; Hipocalcemia*

## INTRODUÇÃO

O hipoparatiroidismo é uma disfunção endócrina caracterizada pela presença de hipocalcemia e níveis reduzidos ou indetectáveis de paratormônio (PTH) (BILEZIKIAN, 2020 & MANNSTADT, 2022). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a prevalência desta condição ainda é pouco compreendida, porém estima-se que afete cerca de 0,25 em cada 1000 pessoas (MAEDA, 2018).

Esta alteração é relacionada, na maioria dos casos, à remoção cirúrgica ou lesão das glândulas paratireoides, como frequentemente ocorre em cirurgias cervicais, especialmente aquelas envolvendo a tireoide. Considera-se um hipoparatiroidismo definitivo quando mesmo após seis meses de cirurgia, os níveis de PTH continuam alterados (MAEDA, 2018). No entanto, também pode se desenvolver devido a alterações genéticas ou autoimunes (KHAN, 2022). O magnésio desempenha um papel fundamental na regulação da secreção e na atividade do PTH. Alterações nos níveis séricos deste mineral, seja excesso ou deficiência, também podem resultar em disfunção do PTH. Essa condição é conhecida como hipoparatiroidismo funcional e é reversível (MAEDA, 2018).

Devido à sua importância na homeostase do cálcio, uma diminuição do PTH sérico terá impacto direto nos locais em que sua atuação é mais intensa, como rins, tecido ósseo, sistema nervoso e cardiovascular. Assim, a gravidade da sintomatologia está diretamente ligada à extensão e magnitude da hipocalcemia, podendo resultar em contração muscular involuntária, astenia, mialgia, aumento da excreção de cálcio, insuficiência renal, diminuição da densidade mineral óssea, manifestações dermatológicas e distúrbios cardiovasculares, como dis-

função sistólica, arritmias e insuficiência cardíaca. Isso se deve ao papel que o cálcio desempenha em funções essenciais, como na contração e excitação cardíaca, bem como sua capacidade de promover calcificações ectópicas nos rins, cérebro e outros tecidos moles (MAEDA, 2018).

Uma das queixas mais prevalentes em pacientes com hipoparatiroidismo é o "*brain fog*", caracterizada principalmente por confusão mental, dificuldades de memória e alterações emocionais como depressão e ansiedade. Esses sintomas exercem uma influência negativa significativa na qualidade de vida dos pacientes, agravando os impactos físicos associados à condição (BILEZIKIAN, 2020).

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, destacando o que há de mais relevante e recente quanto ao diagnóstico, manejo clínico e tratamento do hipoparatiroidismo.

## MÉTODO

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura realizada durante os meses de abril e maio de 2024, por meio de pesquisas conduzidas nas bases de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e diretrizes estabelecidas pela SBEM. Foram utilizados os seguintes descritores: "hipoparatiroidismo", "doenças das paratireoides" e "guielines em hipoparatiroidismo". Desta busca foram encontrados 21 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2016 a 2024; que abordavam as temáticas propostas pela pesquisa e disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo;

que não abordavam diretamente a proposta estudada; ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos, que após rigoroso processo de leitura foram avaliados para coleta de dados. Abordamos os resultados de forma descritiva, expondo a etiologia da doença, seu diagnóstico habitual e diferencial, condutas adequadas e possíveis complicações.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aparecimento do hipoparatiroidismo possui causas variadas, tendo como etiologia mais comum cirurgias cervicais (75%) conhecida como hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. Essa condição pode ocorrer devido a complicações iatrogênicas, como lesão da vascularização das glândulas paratireoides ou sua remoção inadequada, principalmente em tireoidectomias. Geralmente pacientes submetidos a esse tipo de procedimento devem ter a calcemia e fosfatemia avaliadas durante seis horas pós-cirurgia, e caso apresentem alterações o tratamento é iniciado imediatamente, baseado na utilização de metabólitos de vitamina D e sais de cálcio, antes mesmo da aparição de sintomas. A maior parte desses casos de hipocalcemia são transitórios (PASIEKA, 2022 & PAPIOANNOU, 2024).

Até um terço do cálcio consumido na dieta é normalmente absorvido pelo intestino. Esse processo é regulado principalmente pelo calcitriol, a forma ativa da vitamina D. No entanto, no hipoparatiroidismo, ocorre uma redução nos níveis dessa vitamina, levando a uma queda na absorção de cálcio pelo intestino. Além disso, há um comprometimento na reabsorção óssea de cálcio, diminuição na reabsorção tubular de cálcio e um aumento na reabsorção tubular de fosfato, devido aos baixos níveis de PTH.

Esses fatores contribuem para o desenvolvimento da hipocalcemia e hiperfosfatemia, que são as principais características desse distúrbio metabólico. (BILEZIKIAN *et al.*).

As complicações do hipoparatiroidismo são variadas e se devem principalmente à progressão da hipocalcemia, a qual pode levar ao surgimento de comorbidades com diversos níveis de gravidade. Isso ocorre devido à significativa influência exercida pelos componentes afetados em pacientes com hipoparatiroidismo, tais como a diminuição do cálcio e o aumento do fosfato, principalmente. Essas alterações exercem impactos substanciais em vários sistemas do corpo, abrangendo desde alterações do sistema cardiovascular, disfunções musculoesqueléticas, neurológicas, psiquiátricas, oculares, além dos sistemas ósseo e renal. A hipercalemiúria tende a deixar os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças relacionadas a perda de função renal, além de possíveis calcificações, como no caso de nefrolitíase. (SAKANE, 2022 & HAMNY, 2023).

O diagnóstico é estabelecido através da observação clínica combinada com resultado de exames laboratoriais indicando redução ou ausência de PTH, acompanhados de hipocalcemia e hiperfosfatemia. Na anamnese, é importante investigar a história de cirurgia cervical prévia, bem como a presença de doenças autoimunes ou sindrômicas. Além disso, é essencial avaliar sinais específicos que possam sugerir hipocalcemia, como o sinal de Trousseau e o sinal de Chvostek, e realizar uma avaliação do magnésio sérico para descartar a possibilidade de hipoparatiroidismo funcional (BILEZIKIAN *et al.*, 2016 & MAEDA, 2018).

A distinção entre o hipoparatiroidismo e outras condições que também resultem em hipocalcemia é feita pelos próprios níveis de PTH, pois várias situações que cursam hipocal-

cemias desencadeiam mecanismos compensatórios que aumentam os níveis do PTH, como é o caso de pacientes com doença renal crônica, deficiência de vitamina D, entre outras. Além disso, indivíduos com pseudohipoparatiroidismo, um distúrbio genético raro, não devem ser confundidos com hipoparatiroidismo primário, já que apresentam níveis aumentados de PTH devido a uma resistência adquirida a esse hormônio (MANNSTADT, 2022).

Em situações em que não houve cirurgia prévia, é fundamental estar atento à possibilidade de hipoparatiroidismo de origem genética. Embora sua ocorrência seja esporádica do ponto de vista epidemiológico, e os sintomas geralmente se manifestem na infância em indivíduos predispostos, sua apresentação clínica pode variar. As alterações genéticas, na maioria dos casos, estão relacionadas à disfunção da secreção hormonal, mal formação das paratireoides ou sua destruição. Assim, é essencial investigar o histórico familiar e, diante de suspeitas de influência genética, considerar a realização de aconselhamento e testes genéticos específicos (MANNSTADT, 2022, RUBIN, 2020 & BRANDI, 2016).

O tratamento do hipoparatiroidismo tem como objetivo regular os níveis de cálcio e fósforo, aliviar sintomas e evitar potenciais complicações da doença (MAEDA, 2018; BILEZIKIAN, 2016). Na maioria dos casos é prescrito suplementação de cálcio e vitamina D para manter níveis séricos adequados desses elementos e do fósforo, além de normalizar os valores de cálcio na urina. No que tange aos suplementos orais de cálcio, os mais comumente empregados são o carbonato e o citrato de cálcio (SAKANE, 2022 & BILEZIKIAN, 2016). As doses para suplementação variam com a idade, o gênero e os níveis de cálcio detectados no sangue e na urina. Para o carbonato de cálcio, a dosa-

gem recomendada situa-se entre 2,5 e 7,5 gramas por dia, dividida em duas a três doses tomadas com as refeições. Já para o citrato de cálcio, a faixa de dosagem é de 5 a 15 gramas diários, também em duas a três doses. Quanto ao calcitriol, a dosagem varia de 0,25 a 2 microgramas por dia, seguindo o mesmo esquema de doses divididas. Portanto, torna-se indispensável uma avaliação periódica, por meio de exames laboratoriais, para monitorar a evolução da doença (SAKANE, 2022).

Em certas situações, a suplementação de magnésio pode ser requerida quando os níveis desse mineral não se estabilizam mesmo após a normalização do cálcio sérico (MAEDA, 2018). A utilização de diuréticos tiazídicos no tratamento apresenta opiniões divergentes entre os especialistas, uma vez que esses fármacos podem ser usados para ampliar a reabsorção tubular renal de cálcio, porém podem apresentar diversos efeitos colaterais, tais quais hipotensão, hiponatremia e hipocalcemia. (BILEZIKIAN, 2016).

O uso de análogos de PTH pode induzir uma regulação nos níveis de cálcio circulante, diminuir a eliminação de cálcio pela urina e elevar a excreção de fósforo (KHAN, 2022 & BILEZIKIAN, 2016). Embora haja indícios de que o uso dessa substância possa promover a regeneração óssea, a evidência científica ainda não é suficiente para confirmar sua eficácia nesse contexto (SAKANE, 2022). Embora o potencial terapêutico dos análogos de PTH para o tratamento do hipoparatiroidismo seja considerável, é fundamental ponderar sobre seu alto custo de aquisição, o método de administração por meio de injeções subcutâneas diárias, a falta de comprovação quanto à eficácia na prevenção de complicações crônicas e a ausência de estudos sobre seu uso em crianças. Além disso, a meia vida de tal hormônio é considerada de

curta duração, trazendo dificuldades em sua administração (MAEDA, 2018 & HAMNY, 2023).

## CONCLUSÃO

Embora o hipoparatiroidismo possa levar a diversas complicações graves, ainda é uma doença negligenciada e com dados escassos na literatura. Além disso, possui como desafios a dificuldade de diagnóstico preciso, devido à sua

apresentação clínica inespecífica, a carência de informações epidemiológicas na literatura e as complicações a longo prazo. A colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes é essencial para avançar no conhecimento sobre o hipoparatiroidismo, desenvolver novas estratégias terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos e o bem-estar dos indivíduos afetados por essa condição complexa e desafiadora.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BILEZIKIAN, J.P. Hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, n. 6, p. 1722-1736, 2020. doi: 10.1210/clinem/dgaa113.

BILEZIKIAN, J.P. *et al.* Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 6, p. 2313-2324, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-3910.

BRANDI, M.L. *et al.* Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 6, p. 2273-2283, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-3907.

CLARKE, B.L. *et al.* Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 6, p. 2284-2299, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-3908.

HAMNY, I. & CHANSON, P. & BORSON-CHAZOT, F. New directions in the treatment of hypoparathyroidism. *Annales d'Endocrinologie*, v. 84, n. 4, p. 460-465, 2023. doi: 10.1016/j.ando.2023.04.001.

KHAN, A.A. *et al.* Management of Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 12, p. 2663-2677, 2022. doi: 10.1002/jbmr.4716.

MAEDA, S.S. *et al.* Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *The Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 62, n. 1, p. 106-124, 2018. doi: 10.20945/2359-3997000000015.

MANNSTADT, M. *et al.* Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 12, p. 2615-2629, 2022. doi: 10.1002/jbmr.4667.

PAPAIOANNOU, G. & MANNSTADT, M.A delicate balance: the challenges of hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 39, n. 4, p. 377-381, 2024. doi: 10.1093/jbmr/zjae049.

PASIEKA, J.L. *et al.* Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 37, n. 12, p. 2586-2601, 2022. doi: 10.1002/jbmr.4714.

RUBIN, M.R. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Research*, v. 9, 2020. doi: 10.12688/f1000research.22717.1.

SAKANE, E.N. *et al.* Treatment options in hypoparathyroidism. *The Archives of Endocrinology and Metabolism*, v. 66, n. 5, p. 651-657, 2022. doi: 10.20945/2359-3997000000554.

SHOBACK, D.M. *et al.* Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 6, p. 2300-2312, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-3909.

## Capítulo 14

# RELAÇÃO ENTRE O SISTEMA IMUNE ENDÓCRINO COM DESENVOLVIMENTO DA TIROIDE DE HASHIMOTO

MARIA EDUARDA HORSCHUTZ DE PALMA<sup>1</sup>  
MARIA VICTORIA VENANCIO LOPES<sup>1</sup>  
DIEGO ALEXANDRE MIQUELOTI<sup>1</sup>  
INGRID FREIRE AGUIARI MORI<sup>1</sup>  
ISABELA SALES GONÇALVES<sup>1</sup>  
FLÁVIA BALDERRAMAS TONETTO DE MAY DE CASTRO<sup>1</sup>  
ANA ELISA REBESCHINI<sup>2</sup>

1. Discente - Medicina da Instituição Faculdades de Dracena (UNIFADRA)
2. Docente - Médica Endocrinologista docente da Instituição Faculdades de Dracena (UNIFADRA)

*layras-chave:* Doença de Hashimoto; Tireoide autoimune; Hormônios tireoidianos

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo primário (HTP) é uma condição altamente prevalente globalmente, respondendo por aproximadamente 95% de todos os casos de hipotireoidismo. Essa enfermidade é caracterizada por uma falha na síntese e secreção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) pela glândula tireoide, devido a uma disfunção intrínseca desse órgão. Embora os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) estejam elevados como resposta compensatória, não há uma correspondente liberação aumentada de hormônios tireoidianos, uma vez que a glândula tireoide está incapaz de responder adequadamente aos estímulos.

Dentre as diversas etiologias que contribuem para o desenvolvimento do hipotireoidismo primário, a Tireoidite de Hashimoto (TH) se destaca como a causa primordial. Esta condição é classificada como uma doença autoimune, caracterizada por altos títulos de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO). Na TH, as células do sistema imunológico desencadeiam uma inflamação crônica da tireoide, resultando em uma progressiva depleção do tecido glandular e, conseqüentemente, levando à morte das células produtoras de hormônios tireoidianos. Durante os estágios iniciais da doença, ocorre uma liberação excessiva de coloide armazenado nas células foliculares destruídas, levando a um aumento transitório nos níveis hormonais e ao desenvolvimento concomitante de hipertireoidismo transitório.

O nome da TH deriva do relato feito por Hashimoto em 1912, ao descrever pacientes com bócio e infiltração linfocítica da tireoide (*struma lymphomatosa*). Esse achado seminal na patologia da tireoide marcou o início do entendimento científico da condição e sua associação com a autoimunidade. Ademais, diversos

fatores de risco têm sido identificados, revelando uma interação complexa entre predisposições genéticas, influências ambientais e disfunções imunológicas, porém sua patogênese não é totalmente compreendida.

Como fator genético é conhecida a ação dos genes imunomoduladores de suscetibilidade à TH, como o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA4), a proteína tirosina fosfatase 22 (PTPN22) e a cadeia  $\alpha$  do receptor de interleucina-2 (IL2RA). De ordem autoimune, a TH pode estar associada a outras doenças autoimunes sistêmicas, como diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca ou lúpus eritematoso sistêmico. Os fatores ambientais estão relacionados a idade, gravidez, uso de medicamentos, infecção, sexo e irradiação (VILLAR *et al.*, 2021). É mais prevalente no sexo feminino, e sua incidência aumenta com a idade, verificando-se um pico entre os 40 e 60 anos.

Mediante ao exposto, o objetivo deste estudo é investigar a complexa interação entre o sistema imunológico e endócrino no contexto do desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto, bem como o seu diagnóstico, tratamento e estratégias de saúde.

## MÉTODO

A presente revisão de leitura foi baseada em análise das literaturas que incluem mecanismos fisiopatológicos, características clínicas, diagnóstico, tratamento e epidemiologia da doença. A pesquisa foi realizada em bases de dados como PubMed, Scopus e *Web of Science*, destacando estudos experimentais, sites institucionais da USP e UFF, revisões sistemáticas e meta-análises nos últimos dez anos. A seleção de referências se baseou em descritores como Doença de Hashimoto; Tireoidite Autoimune; Hormônios Tireoidianos; Hipotireoidismo.

Foram considerados estudos que abordaram os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnóstico e tratamento da Tireoidite de Hashimoto, assim como sua relação com o sistema imunológico e endócrino. Por fim, a epidemiologia da Tireoidite de Hashimoto também foi abordada, destacando a prevalência da doença em diferentes populações e sua distribuição por faixa etária e sexo. Essa análise epidemiológica forneceu informações valiosas sobre os fatores de risco e a carga global da doença na saúde pública.

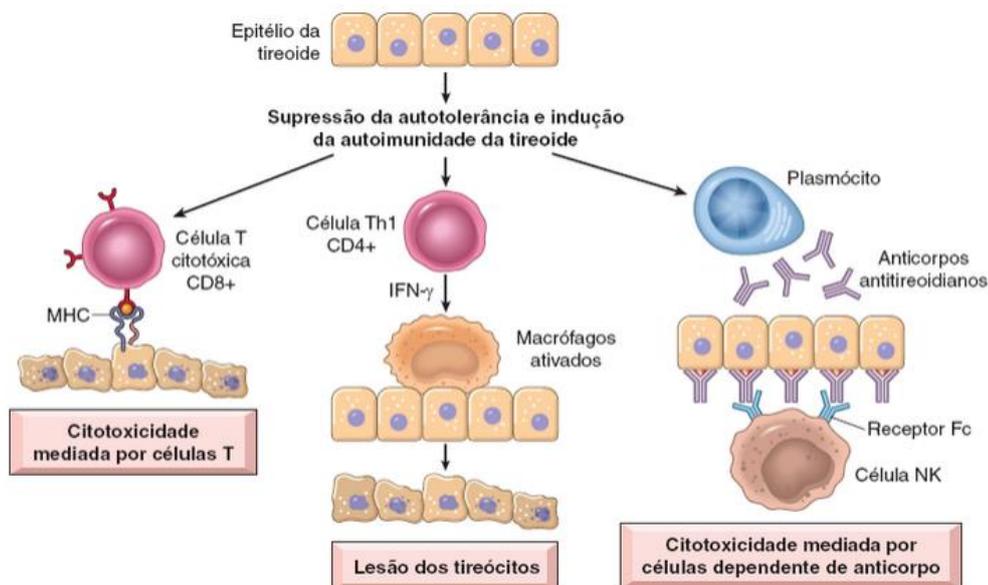
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico da Tireoidite de Hashimoto (TH) está intrinsecamente ligado a uma interrupção na auto tolerância do sistema imunológico aos antígenos tireoidianos, desencadeando uma resposta autoimune contra a própria glândula tireoide. Esta resposta é caracterizada pela presença de anticorpos específicos no plasma dos pacientes, direcionados contra di-

versas proteínas tireoidianas, notavelmente a tireoglobulina e a tireoide peroxidase. Essa produção exacerbada de anticorpos é central para a progressiva falência da tireoide, conduzindo à sua destruição autoimune.

A destruição gradual do tecido tireoidiano resulta na manifestação de sintomas clínicos característicos de hipotireoidismo, como letargia e diminuição do metabolismo. Além da produção de anticorpos, outros mecanismos imunológicos são implicados na depleção da tireoide. A morte celular mediada por células T citotóxicas CD8+ e a morte celular mediada por citocinas são processos que contribuem para a progressiva perda de células tireoidianas, exacerbando a disfunção glandular (KUMAR *et al.*, 2010). A predisposição à tireoidite de Hashimoto conta com um forte componente genético, o aumento da suscetibilidade está associado a polimorfismos em vários genes associados à regulação imune, como o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA4) (Figura 14,1) (KUMAR *et al.*, 2010).

**Figura 14.1** Patogênese da tireoidite de Hashimoto. A supressão da tolerância periférica a autoantígenos tireoidianos resulta em destruição autoimune progressiva das células da tireoide por infiltração das células T citotóxicas, citocinas liberadas localmente ou citotoxicidade dependente de anticorpos



Fonte: Kumar *et al.*, 2010

Portanto, a TH leva a uma inflamação crônica da glândula tireoide, que é resultante de uma resposta alterada do sistema imunológico, levando ao ataque da tireoide por linfócitos e atrofia de células foliculares, o que acarreta na fibrose parenquimal e perda funcional. Tal reação imune exacerbada, se dá pela presença de anticorpos que o indivíduo, por fatores genéticos e/ou ambientais, desenvolve contra sua própria glândula (FERRARI *et al.*, 2021).

Os aspectos clínicos da Tireoide de Hashimoto são caracterizados pelo aumento indolor da glândula tireoide, geralmente observados em pacientes que já possuem algum grau de hipotireoidismo. Em alguns casos, pode ocorrer uma fase inicial de tireotoxicose transitória, conhecida como hashitoxicose, resultante da liberação de hormônios tireoidianos devido à ruptura dos folículos tireoidianos. Durante essa fase, os níveis de T4 e T3 livres estão elevados, enquanto o TSH está diminuído, e a captação de iodo radioativo está reduzida. À medida que o hipotireoidismo progride, ocorre uma queda nos níveis de T4 e T3, acompanhada de um aumento compensatório no TSH (KUMAR *et al.*, 2010). Relacionado ao processo de destruição da glândula tireoide, os sinais e sintomas incluem fadiga, letargia, ganho de peso apesar da inapetência que surge, intolerância ao frio, rouquidão, constipação, fraqueza, mialgias, artralgias, parestesias, pele seca, perda de cabelos e unhas quebradiças.

Quanto a sua epidemiologia, Tireoidite de Hashimoto apresenta uma distribuição epidemiológica significativa, variando em prevalência conforme a região e fatores como a disponibilidade de iodo. Em áreas onde os níveis de iodo são adequados, a prevalência de hipotireoidismo, uma das manifestações da Tireoidite de Hashimoto, está tipicamente na faixa de 1%

a 2%. No entanto, esse número tende a aumentar em populações mais idosas, chegando a 7% em indivíduos entre 85 e 89 anos de idade (TAYLOR *et al.* 2018).

Além disso, é importante destacar que a Tireoidite de Hashimoto é uma condição que afeta predominantemente o sexo feminino. Estudos indicam que a doença atinge aproximadamente dez vezes mais mulheres do que homens, sugerindo uma predisposição de gênero significativa nessa condição clínica. A explicação mais provável para a associação dessa tireoidite autoimune com a predominância feminina é um papel para o cromossomo X. Uma inativação desse cromossomo, sendo possível que os autoantígenos presentes nele não possam ser expressos o suficiente para permitir tolerância (DAVIES *et al.*, 2020).

Vale ressaltar que a tireoidite de Hashimoto está frequentemente associada a outras doenças autoimunes, como fibromialgia e doença celíaca, em virtude de mecanismos imunológicos compartilhados. A coexistência dessas condições pode ser explicada pela presença de gatilhos etiopatogênicos comuns, como o envolvimento de regiões suscetíveis do antígeno leucocitário (IL-18) e do interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que desempenham papéis críticos na regulação da resposta imune. Ademais, a disbiose da microbiota intestinal, associada à ativação do sistema imunológico, pode ser um fator contribuinte na patogênese dessas doenças autoimunes. Portanto, a interação complexa entre o sistema imunológico e fatores ambientais pode desempenhar um papel significativo na ocorrência concomitante da Tireoidite de Hashimoto com outras condições autoimunes (TROHMAN *et al.* 2019).

A abordagem diagnóstica da Tireoidite de Hashimoto é complexa e multifacetada, base-

ada em uma avaliação clínica minuciosa, alterações hormonais tireoidianas e a presença de autoanticorpos. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com hipotireoidismo primário sem causa aparente, além da presença de autoanticorpos antitireoidianos como acTPO e acTGB. Achados ultrassonográficos como nódulo hipoecóico e/ou com padrão não uniforme também suscitam suspeita diagnóstica. Adicionalmente, os níveis de T4 total e T4 livre costumam estar normais a baixos, enquanto o TSH está aumentado. Os anticorpos anti-TPO e anti-TGB, elevados em cerca de 97% dos pacientes, desempenham um papel crucial na confirmação do diagnóstico, fornecendo uma base sólida para a identificação e tratamento precoces da Tireoidite de Hashimoto.

O tratamento da Tireoidite de Hashimoto é fundamental quando há manifestações clínicas relacionadas à função tireoidiana comprometida, comumente observadas na forma de hipotireoidismo (VILLAR, 2016). Nesses pacientes, o objetivo terapêutico é regular os níveis de TSH, com metas que variam de acordo com a idade, utilizando levotiroxina-T4 (L-T4). A administração desse hormônio sintético é realizada após um intervalo de jejum de 30 minutos a 2 horas, com uma dose inicial recomendada para pacientes com idade inferior a 60 anos variando de 1,6 a 1,8 mcg/kg. Uma vez que a função tireoidiana seja devidamente regulada, o acompanhamento deve ser realizado a cada seis meses durante o primeiro ano e, posteriormente, anualmente, ao longo da vida do paciente. No caso de gestantes, é importante destacar que essa reavaliação deve ser realizada trimestralmente, levando em consideração as alterações crescentes nas necessidades hormonais tireoidianas durante a gravidez (BRENTA *et al.*, 2013).

O uso de glicocorticóides é recomendado nos casos em que há presença de dor ou bócio com rápida evolução. Por outro lado, a tireoidectomia é indicada quando há sintomas compressivos significativos, suspeita de malignidade ou dor refratária ao tratamento. Em situações em que ocorre alternância entre hipo e hipertireoidismo, o manejo terapêutico torna-se mais desafiador, sendo a radioterapia uma opção a ser considerada (VILLAR, 2016).

## CONCLUSÃO

A Tireoidite de Hashimoto representa uma interação complexa entre o sistema imunológico e endócrino. O desencadeamento da resposta autoimune surge da perda de tolerância imunológica aos antígenos tireoidianos, fomentando a produção de anticorpos direcionados contra componentes específicos da glândula tireoide, como a tireoglobulina e a tireoide peroxidase. Este processo resulta em uma sequência de eventos complexos, resultando na gradual destruição do tecido tireoidiano e, por fim, no surgimento do hipotireoidismo. Com relação ao diagnóstico da doença, é de conhecimento vários exames sorológicos e de imagem solicitados quando considerado como hipótese. Ademais, a abordagem terapêutica se mostra amplamente diversificada e inespecífica, muito embora seja primordialmente, paliativa visando aliviar os sintomas e restaurar os níveis hormonais normais. A complexidade da etiologia autoimune da doença impõe limitações à eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis, destacando a necessidade premente de pesquisas contínuas para desenvolver abordagens terapêuticas mais específicas e eficazes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARIĆ A, BRČIĆ L, GRAČAN S, TORLAK LOVRIĆ V, GUNJAČA I, ŠIMUNAC M, BREKALO M, BOBAN M, POLAŠEK O, BARBALIĆ M, ZEMUNIK T, PUNDA A, BORASKA PERICA V. Association of established hypothyroidism-associated genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2017 Oct; 40(10):1061-1067. doi: 10.1007/s40618-017-0660-8. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28382505.

GOLDMAN, LEE; SCHAFER, ANDREW I. Goldman-Cecil Medicina. Grupo GEN. p. 1608-1612, 2022. E-book. ISBN 9788595159297. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159297/>.

GOLAN, DAVID E. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia, 3ª edição. Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2600-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>.

YOUNGER, D. Tireoidite e Encefalopatia de Hashimoto. *Jornal Mundial de Neurociência*, 7, p. 307-326, 2017. doi: 10.4236/wjns.2017.73026.

KUMAR, VINAY; ABBAS, ABUL K.; ASTER, JON C. ROBBINS & COTRAN Patologia: Bases Patológicas das Doenças: Grupo GEN, p. 1124-2023. E-book. ISBN 9788595159174. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159174/>.

TAYLOR, P. N.; ALBRECHT, D.; SCHOLZ, A.; GUTIERREZ-BUEY, G.; LAZARUS, J. H.; DAYAN, C. M.; OKO-SIEME, O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 301-316, 2018. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569622/>.

TORTORA, GERARD J.; DERRICKSON, BRYAN. Princípios de Anatomia e Fisiologia. Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788527739368. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739368/>.

VILAR, LÚCIO. Endocrinologia Clínica. Grupo GEN. p. 38; 387-390, 2020. E-book. ISBN 9788527737180. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737180/>.

## Capítulo 15

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

**AMANDA MELLO ALVES<sup>1</sup>**  
**ANA CAROLINA STRAPAZZON<sup>1</sup>**  
**EDUARDO MENDONÇA AZAMBUJA<sup>1</sup>**  
**ELOIZA CRISTINA BRINGHENTI DA SILVA<sup>1</sup>**  
**FERNANDA RAFAELA DA ROCHA<sup>1</sup>**  
**GABRIEL RECK BRENTANO<sup>1</sup>**  
**JÚLIA HASEGAWA RODRIGUES<sup>1</sup>**  
**KETELIN ROOS TIRLONI<sup>1</sup>**  
**PEDRO MEDEIROS BEDER REIS<sup>1</sup>**  
**PIETRA SOARES CUNERT<sup>1</sup>**  
**YOHANNA DOS SANTOS POHLMANN<sup>1</sup>**  
**MELISSA THIESEN TUMELERO<sup>2</sup>**

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF)
2. Docente – Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF)

*Palavras-chave: Esofagite Eosinofílica; Inflamação T2; Eosinófilos*

## INTRODUÇÃO

Esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença progressiva, crônica, imunomediada, caracterizada pela presença de infiltrado eosinofílico no esôfago, comprometendo sua contratilidade e podendo desenvolver anéis e abscessos (BARROS, 2018).

Essa doença é mediada por uma inflamação de tipo 2 (T2), desencadeada por fatores ambientais e genéticos, que resulta em dano da barreira epitelial e remodelamento tecidual (UNDERWOOD, 2022). A inflamação T2 envolve a imunidade inata e a imunidade adaptativa, tendo função de defesa contra patógenos, porém sob certas circunstâncias podem ocorrer respostas imunológicas aberrantes, manifestando doenças como a EoE (KOLKHIR, 2023).

Nos últimos 20 anos o reconhecimento da EoE vem crescendo, com uma prevalência maior entre homens adultos brancos, apresentando sintomas como recusa alimentar, dor abdominal, vômitos, disfagia e impação alimentar, no entanto estes podem variar conforme a idade e tempo duração da doença (BARROS, 2018).

Portanto, visto os mecanismos que envolvem a EoE e a sua sintomatologia, o objetivo deste estudo é esclarecer a relevância dessa comorbidade para a vida do paciente e a importância de um diagnóstico e acompanhamento clínico adequado, além de colaborar com o conhecimento profissionais da área e seu entendimento sobre doenças de caráter imunológico.

## MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre Esofagite Eosinofílica (EoE), em que foram realizadas buscas por artigos recentes nas plataformas PubMed, *UpToDate*, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Portal Capes. Quanto às palavras-chaves, foram

usados os descritores “Esofagite Eosinofílica”, “Inflamação T2”, “Eosinófilos” e “Alergia”. As pesquisas foram feitas nos idiomas português e inglês. Além disso, também se optou por utilizar o Guia Prático de Atualização desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Pediatria sobre este mesmo assunto.

Após a fase de buscas, ocorreu a seleção dos artigos a partir dos seguintes critérios de inclusão: (a) publicado entre 2004-2024, com preferência pelos últimos 5 anos; (b) disponível na íntegra em base de dados de livre acesso. Os artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não se abordaram diretamente o tema proposto ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão, foram excluídos. Por fim, os resultados foram categorizados tópicos relevantes, tais como: epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, com o objetivo de elucidar o conhecimento sobre a patologia abordada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia

Desde a primeira vez em que foi descrita na década de 90, sabe-se que a Esofagite Eosinofílica (EoE) acomete adultos e crianças, e que há distinção quanto aos sintomas apresentados pelo paciente a depender da idade (PATEL *et al.*, 2021). Outro aspecto relevante da doença, ela predomina em homens, na proporção de 3 homens para 1 mulher (3:1), especialmente entre aqueles na faixa etária dos 30 e 40 anos, sendo mais comum em pessoas de ascendência branca, embora seja observada nas mais diversas etnias (DALL'AGNOL *et al.*, 2021).

Além disso, indivíduos com histórico de atopia parecem ter alta predisposição para desenvolver quadro de EoE (PATEL *et al.*, 2021). Em paralelo, apesar da distribuição global dos casos, os residentes de regiões frias, áridas e de zonas rurais tem maior incidência da doença.

Especificamente, períodos com clima frio e seco têm sido correlacionados com um aumento significativo nos diagnósticos de EoE, o que pode ser explicado pela associação com doenças respiratórias e atópicas que são mais comuns nessas condições climáticas (DALL'AGNOL *et al.*, 2021).

Atualmente, a prevalência da EoE é de caráter crescente e mundialmente. No ocidente, corresponde acerca de 1-9/100.000 indivíduos (BIEDERMANN *et al.*, 2021). Enquanto isso, no Brasil, varia de 10 a 50/100.000 pessoas, com base na população adulta e pediátrica. A incidência, no país, também se encontra em constante ascensão, uma vez que são estimados 10/100.000 casos por ano (DALL'AGNOL *et al.*, 2021).

### **Fisiopatologia**

A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma doença imunomediada, de caráter crônico, associada com reações inflamatórias esofágicas (VIEIRA *et al.*, 2020). Os mecanismos fisiopatológicos da enfermidade ainda não são totalmente compreendidos. Entretanto, alguns estudos elucidam que pessoas com predisposição genética, que fazem consumo de alimentos como leite e trigo, podem vir a desenvolver a EoE por ativação da cascata inflamatória que ocorre na mucosa esofágica assim que o alérgeno entra em contato (FRIGGI *et al.*, 2024). Esses fatores promovem infiltração de granulócitos, como eosinófilo e basófilo, na mucosa do esôfago, lesando o tecido endotelial (VIEIRA *et al.*, 2020).

A alergia crônica é mediada por citocinas, como a IL-5, a IL-13 e a eotaxina-3, produzidas por linfócitos T Helper 2 (Th2). Observa-se ainda que a resposta Th2 recruta predominantemente eosinófilos e mastócitos, liberando a imunoglobulina E (IgE), causando as lesões inflamatórias (ROTHENBERG, 2023). Essas lesões, com o tempo, contribuem para a

fibrose do tecido esofágico, associando-se a piora da sintomatologia dos indivíduos acometidos (FRIGGI *et al.*, 2024).

### **Manifestações Clínicas**

As manifestações da esofagite eosinofílica são geralmente relacionadas à disfunção esofágica, porém, nenhuma apresentação essencialmente clínica é patognomônica; por esse motivo, deve-se considerar uma boa história clínica e exames complementares. Suas manifestações têm início a partir de contato com um gatilho, sendo um comum exemplo os alérgenos alimentares, como leite, ovos e trigo (UNDERWOOD, 2022), e seus sintomas se manifestam de diversas formas a depender da idade do indivíduo.

Em adultos, as manifestações mais comuns são: dor torácica e/ou abdominal, regurgitação, vômitos, odinofagia, disfagia e queimação retroesternal. A disfagia é um destaque, sendo a manifestação inicial presente em 50% dos casos de EoE diagnosticados. Já em crianças, as apresentações mais comuns são vômitos, êmese, regurgitação, queimação retroesternal e dor abdominal (GONSALVES & ACEVES, 2020).

### **Diagnóstico**

A Esofagite Eosinofílica (EoE) é definida como uma doença crônica, antígeno-mediada ou imune, que tem apresentado índices de prevalência e incidência cada vez mais altos. No passado era uma doença considerada rara, entretanto, hoje, é um dos transtornos da alimentação e da ingestão de alimentos mais diagnosticados na população pediátrica (GONZÁLEZ-CERVERA *et al.*, 2017). Em decorrência do atual aumento no número de publicações e de pacientes diagnosticados, a EoE está construindo uma realidade na qual pode ser considerada um desafio na área das ciências biológicas e na saúde, seja ela pública ou privada.

A sintomatologia apresentada em cada paciente rege o diagnóstico da Esofagite Eosinofílica, juntamente com as características histopatológicas e endoscópicas. Além disso, faz-se necessário conhecer melhor os mecanismos imunológicos e genéticos, assaz determinantes na instalação da EoE (RUNGE & DELLON, 2015). O mecanismo mais eficaz e comumente utilizado para diagnosticar EoE continua sendo a biópsia, sendo que, para que o diagnóstico da doença seja positivo, devem ser encontrados aumentos significativos na contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos, sem que haja infiltração eosinofílica concomitante no estômago ou duodeno. Como a infiltração eosinofílica do esôfago pode acabar não sendo distribuída de forma uniforme, as amostras de biópsia devem ser obtidas das partes proximais e distais do esôfago, a fim de aumentar a precisão do diagnóstico. Nesse sentido, pelo menos 5 amostras de biópsia devem ser obtidas em vários níveis esofágicos, para maximização com base em um limiar diagnóstico de 15 ou mais eosinófilos por campo (GONSALVES & ACEVES, 2020).

Outras características histopatológicas da doença, que podem contribuir para o diagnóstico, incluem camadas superficiais de eosinófilos, microabscessos eosinofílicos (geralmente formados por aglomerados de 4 ou mais eosinófilos), hiperplasia epitelial, edema intercelular ou espongirose e degranulação de eosinófilos. Ainda, é possível encontrar fibrose subepitelial em amostras de biópsia de crianças e adultos com EoE. Investigações recentes desenvolveram e validaram o Índice de mensuração de gravidade histológica da Esofagite Eosinofílica, um novo sistema que tem como objetivo levar em consideração as características inflamató-

rias adicionais, em vez de focar apenas no número de eosinófilos (GONSALVES & ACEVES, 2020).

As características observadas durante um exame endoscópico podem sugerir um diagnóstico de Esofagite Eosinofílica. As mais comuns em adultos com EoE incluem sulcos lineares (80%), anéis mucosos (64%), esôfago de pequeno calibre (28%), placas brancas e/ou exsudatos (16%) e estenoses (12%). Por outro lado, em crianças, as características endoscópicas mais comuns são: aparência normal (32%), sulcos lineares (41%), anéis esofágicos (12%) e placas brancas (15%). Estes atributos podem ser sutis ou ainda serem perdidos durante a endoscopia. Logo, mostra-se a necessidade de múltiplas biópsias em pacientes com suspeita de EoE, independentemente da aparência endoscópica. A referência endoscópica (EREFS) foi validada para caracterizar objetivamente anormalidades endoscópicas em crianças e adultos com EoE (GONSALVES & ACEVES, 2020).

Uma técnica mais recente chamada sonda de imagem luminosa (endoFLIP) demonstrou alteração na parede esofágica em adultos e crianças com EoE, apoiando ainda mais a preocupação com a remodelação esofágica. Mesmo que o diâmetro esofágico não se correlacione com inflamação eosinofílica em adultos, dois estudos pediátricos demonstraram que a área transversal do esôfago e a conformidade podem se alinhar com inflamação eosinofílica, remodelação epitelial e fibrose subepitelial em crianças. A endoFLIP pode ser uma ferramenta adjuvante útil tanto na identificação de estenoses quanto na avaliação ao planejar dilatação esofágica em adultos (GONSALVES & ACEVES, 2020).

Apesar de a avaliação histológica por biópsia ser o padrão-ouro em diagnóstico de EoE,

houve casos em que pacientes com alta probabilidade pré-teste da doença tiveram amostras de biópsia que não atingiram o limiar diagnóstico de eosinófilos para EoE. A coloração de tecido para produtos eosinófilos, como peroxidase eosinofílica (EPX), pode ser útil em tais casos, tendo em vista que a “pegada” eosinofílica pode ser detectada mesmo na ausência de eosinófilos. Embora a coloração EPX continue sendo uma ferramenta de pesquisa, se houver suspeita de EoE em um paciente por causa de testes auxiliares, como endoFLIP, ou com base em sintomas clínicos, isso pode desencadear uma solicitação de coloração EPX pelo patologista local (GONSALVES & ACEVES, 2020).

O EDP é uma ferramenta molecular que pode ajudar a identificar e estratificar o risco dos pacientes com EoE. Este teste avalia a expressão de 96 genes que estão desregulados em pacientes com a doença, os quais apresentam alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico. Além disso, a EDP tem fenótipos moleculares distintos na EoE. Tanto a coloração EPX quanto a EDP podem ser avaliadas usando tecido arquivado, permitindo uma análise post hoc, ou seja, fazer uma análise dos dados experimentais depois de sua visualização. Apesar de atualmente estes testes serem principalmente ferramentas focadas em pesquisa, pode haver aplicabilidade clínica destas ferramentas no futuro, especialmente em casos de EoE pouco clara ou limítrofe (GONSALVES & ACEVES, 2020).

Estuda-se ainda, a coexistência da Esofagite Eosinofílica com doenças autoimunes, como doenças inflamatórias intestinais, Colagenoses e Doença celíaca (RODRIGUES & GARRO, 2019). A EoE pode estar associada a doença do intestino inflamado, DRGE e problemas gastrointestinais eosinofílicos extraesofágicos (GONSALVES & ACEVES, 2020). Também

está comumente associada com outras doenças atópicas (alergia alimentar, asma, eczema, rinite crônica) (HIRANO & FURUTA, 2007).

É essencial compreender que os gatilhos da EoE podem ser ambientais ou iatrogênicos. Um diagnóstico da doença durante uma estação polínica em que um paciente é exposto a um antígeno desencadeante, pode resolver-se espontaneamente, por exemplo. Aproximadamente 3% a 5% dos pacientes que recebem imunoterapia oral para o tratamento de anafilaxia alimentar também correm risco de desenvolverem EoE. A remoção do antígeno imunoterapêutico geralmente resulta em remissão da EoE (GONSALVES & ACEVES, 2020).

Por ser uma patologia cada vez mais frequente, faz-se necessário chamar a atenção aos diagnósticos diferenciais que podem estar associados a ela. A EoE não se trata de uma manifestação incomum em crianças com disfagia, e deve ser considerada como um dos principais diagnósticos diferenciais em pacientes com esofagite de refluxo (ASSIRI & SAEED, 2014). Além disso, faz diagnóstico diferencial com Refluxo gastroesofágico grave, muitas vezes refratário à terapêutica tradicional (LEUNG *et al.*, 2015). O aumento no número de publicações acerca do tema e a crescente onda de diagnósticos de EoE têm impactado profissionais da área da saúde que lidam com os pacientes investigados para Refluxo gastroesofágico de difícil controle. Entram neste espectro, também, os pacientes investigados para as muitas expressões da atopia, tais quais asma, rinite alérgica e alergias alimentares (RODRIGUES & GARRO, 2019).

Por ser uma doença de difícil diagnóstico por conta dos diagnósticos diferenciais e por seu desenvolvimento silencioso por vezes, destaca-se que o diagnóstico definitivo é, em geral,

tardio, muitas vezes já acompanhado de remodelamento esofágico, estenoses e comprometimento funcional do órgão, redundando em problemas de alimentação e consequente alteração no crescimento e no desenvolvimento da criança (STRAUMANN *et al.*, 2012). Quando descoberta em adultos, seu estágio costuma ser avançado, o que aumenta o risco de complicações decorrentes da evolução da EoE. O diagnóstico tardio e o tratamento inadequado determinam a prevalência de fibrose, levando à dismotilidade característica da EoE e a futuras complicações decorrentes do remodelamento do epitélio, como é a estenose esofágica e a hemorragia digestiva alta (HDA) (GOMES, 2020).

### **Tratamento**

O manejo da esofagite eosinofílica abrange alterações e gestão dietética, intervenções farmacológicas e endoscópicas. Tendo como objetivo principal a melhora histológica do quadro. Abarcados na terapia farmacológica estão a supressão ácida, uso de glicocorticóides tópicos, e, atualmente incluído, a utilização de anticorpo monoclonal (GRANDO *et al.*, 2023).

Referente à dietoterapia, ela está dividida em 3 pilares, a eliminação direcionada por resultados positivos dos testes de alergia cutâneo e/ou de contato, a eliminação empírica de alimentos baseados em gatilhos alérgicos mais comuns e o manejo de uma dieta baseada em fórmulas exclusivamente elementares (LEHMAN & LAM, 2021). Na eliminação empírica, os gatilhos mais comuns são: leite, ovo, nozes, soja, trigo e frutos do mar. Enquanto a fórmula é à base de aminoácidos com exclusão total da ingestão de alimentos sólidos, apesar de mostrar-se eficaz na melhora histológica é pouco tolerado pelo paciente pela frequente utilização de sondas nasogástricas ou gastrotomia, além do alto custo, o que torna a eliminação direcionada

e empírica mais tolerável (GRANDO *et al.*, 2023).

Na farmacoterapia para esofagite eosinofílica os inibidores de bomba de prótons (IBP) são a escolha de primeira linha, com participação de alterações dietéticas e glicocorticóides tópicos (GRANDO *et al.*, 2023). Seu tratamento inicial tem um período de oito semanas, é utilizado a dose completa padrão do IBP uma vez ao dia, é reavaliado após 4 semanas, se não houver melhora a dose é aumentada para duas vezes ao dia, seus benefícios para o paciente são pela redução ácida e pelos mecanismos anti-inflamatórios (HIRANO & FURUTA, 2007).

Os glicocorticóides tópicos tem diversas formulações, entre elas suspensões, inalações, pastas viscosas e comprimidos orodispersíveis, os quais demonstraram diminuição na contagem de eosinófilos (GRANDO *et al.*, 2023). Na esofagite eosinofílica é utilizado Fluticasona pelo inalador, com dose de 440 a 880 mcg/dia, a dose depende da idade e deve ser dividida durante o dia, o paciente deve engolir após a pulverização do fármaco. Outra alternativa de medicação é o Budesonida em pasta viscosa oral de 1 a 2mg, deve ser ingerido duas vezes ao dia, 30 minutos após o café da manhã e 30 minutos após o jantar (LEHMAN & LAM, 2021).

O tratamento com agentes biológicos, como o Dupilumabe para esofagite eosinofílica é administrado via injeção subcutânea e a dosagem é baseada no peso, sendo para pacientes com 40kg ou mais a dose de 300mg uma vez por semana, de 40 a 30kg são aplicados 300mg uma vez em semanas alternadas e pacientes com 30 a 15kg devem receber 200mg uma vez em semanas alternadas (DELLON *et al.*, 2022). Em casos de estenoses graves ou de pacientes que não se beneficiaram pelo tratamento conservador a dilatação edoscópica do esófago pode proporcionar uma melhora sintomatológica, deve

se manter a associação da farmacoterapia nesses pacientes (GRANDO *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

Após uma revisão abrangente da literatura sobre a esofagite eosinofílica (EoE), emergem diversos aspectos de destaque, evidenciando a crescente relevância dessa condição nos estudos e pesquisas atuais. O que antes era considerado uma enfermidade rara, hoje ocupa posição central no âmbito acadêmico e científico, com perspectivas promissoras no tocante ao diagnóstico e tratamento.

É notável uma predominância significativa da EoE entre homens adultos de ascendência branca, sendo a disfagia seu sintoma característico mais proeminente. E é fundamental ressaltar a forte ligação entre o consumo de alimentos alergênicos e o surgimento da esofagite eosinofílica.

Entretanto, os sintomas podem variar consideravelmente de acordo com a faixa etária e as características individuais de cada paciente,

o que realça a importância de melhorias e estudos da temática.

Novos diagnósticos precisos, como a técnica de sonda de imagem luminosa (endoFLIP), abordada neste estudo, são exemplos dos avanços que são considerados na área. Observam-se, também, novas perspectivas no tratamento dessa condição, com a introdução de terapias baseadas em anticorpos monoclonais, representando uma abordagem inovadora. Paralelamente, há um crescente interesse em explorar a possível associação entre a EoE e doenças autoimunes, o que sugere caminhos promissores para uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes a essa condição complexa.

Em síntese, este estudo ressalta que, apesar de ser uma enfermidade relativamente recente no cenário científico e acadêmico, a EoE apresenta perspectivas extremamente favoráveis. Avanços significativos tanto no diagnóstico quanto no tratamento estão sendo alcançados, o que promete melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSIRI A. M. & SAEED, A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Medical Journal*, v. 35, n. 3, p. 292-297, 2014. PMID: 24623210.
- BARROS, C. P. *et al.* Sociedade Brasileira de Pediatria: Esofagite Eosinofílica. Guia Prático de Atualização: Departamento Científico de Gastroenterologia, n.3. março de 2018.
- BIEDERMANN, L. *et al.* “Eosinophilic esophagitis—established facts and new horizons”. *Seminars in Immunopathology*, v. 43, n. 3, p. 319–35, 2021. PubMed Central. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00855-y>.
- DALL’AGNOL, L. *et al.* “Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa”. *Arq. Asma, Alerg. Imunol*, v. 5, n. 2, p. 135–41, 2021. DOI: 10.5935/2526-5393.20210023.
- DELLON, E. S. *et al.* Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *New England Journal of Medicine*. v. 387, n. 25, p. 2317–2330, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
- FRIGGI, L. P. *et al.* Esofagite eosinofílica: fisiopatologia, diagnóstico e condutas terapêuticas. *REAS*, v. 24, n. 2, p. 1-7, 2024. DOI:10.25248/REAS.e15898.
- GOMES, LAÍS SOUZA, *et al.* Hemorragia digestiva alta como complicação de esofagite eosinofílica: upper gastrointestinal bleeding as a complication of eosinophilic esophagitis. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia ASBAI*, v. 4, p. 129, 2020. DOI: 10.5935/2526-5393.20200012.
- GONSALVES, NIRMALA P. & ACEVES, SEEMA S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Journal Of Allergy and Clinical Immunology*, v. 145, p. 1-7, 2020 DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.011.
- GRANDO, M. *et al.* Adult eosinophilic esophagitis and advances in its treatment. *World Journal of Methodology*, v. 13, n. 3, p. 59–66, 2023. DOI: 10.5662/wjm.v13.i3.59.
- HIRANO, I. & FURUTA, G. T. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. v. 158, n. 4, p. 840–851, 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.052.
- KOLKHIR, PAVEL, *et al.* Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nature Reviews Drug Discovery* v. 22, p. 743–767, 2023. DOI: 10.1038/s41573-023-00750-1.
- LEHMAN, H. K. & LAM, W. Eosinophilic Esophagitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. v. 41, n. 4, p. 587–598, 2021. DOI: 10.1016/j.iac.2021.07.011.
- LEUNG, JOHN *et al.* Longitudinal Perspective on Managing Refractory Eosinophilic Esophagitis: eosinophilic esophagitis. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology: In Practice*, v. 3, n. 6, p. 951-956, 2015. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.024.
- GONZÁLEZ-CERVERA, J. *et al.* Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, v. 118, n. 5, p. 582- 590, 2017. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.006.
- PATEL, R. V. *et al.* “Eosinophilic Esophagitis: Etiology and Therapy”. *Annual Review of Medicine*, vol. 72, n. 1, p. 183–97, 2021. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052819-023848>.
- RODRIGUES, YAN V. A. & GARRO, LAILA S. Esofagite eosinofílica: relato de caso e revisão bibliográfica. *Revista Saúde & Diversidade*, v. 3, n.1, p. 99-107, 2019. DOI: 10.18227/hd.v3i2.7444.
- ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis (EoE): Genetics and immunopathogenesis. Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-esophagitis-eoe-genetics-and-immunopathogenesis/>> Acesso em: 11 de mai 2023.
- RUNGE T.M. & DELLON E.S. Do We Know What Causes Eosinophilic Esophagitis? A Mechanistic Update. *Curr Gastroenterol Rep*. v.17, n. 9, p. 33, 2015. DOI: 10.1007/s11894-015-0458-9

STRAUMANN, A. *et al.* Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences, v. 67, n. 4, p. 477-490, 2012. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02787.

UNDERWOOD, Brynne; TROUTMAN, Ty D; SCHWARTZ, Justin T. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, v. 130, n. 1, p. 28-39, 2022. DOI: 10.1016/j.anai.2022.10.026.

VIEIRA, G. G. *et al.* Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *Jornal de Pediatria [online]*, v. 96, n. 5, p. 638-643, 2020. ISSN 1678-4782. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.05.005.

## Capítulo 16

# RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA: UMA ABORDAGEM DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO

**GUSTAVO WOLFGAN ALEXANDRE RODRIGUES<sup>1</sup>**  
**ANDRÉ FELIPE BORGES SIMPLÍCIO<sup>1</sup>**  
**CAIO HENRIQUE CARNEIRO DA CUNHA GUIMARÃES<sup>2</sup>**  
**MAYRON HENRIQUE ALVES DE SÁ DANTAS<sup>2</sup>**  
**GABRIELLE MACEDO CARVALHO<sup>2</sup>**  
**MATEUS LOPES MACÊDO<sup>2</sup>**  
**TAINÁ RUBEN DE SÁ ALBUQUERQUE BRAGA<sup>2</sup>**  
**CARLOS VICTOR SOUSA FONTES<sup>2</sup>**  
**ARTHUR DE VASCONCELOS EIGENHEER<sup>2</sup>**  
**DEILANY VITORIA BEZERRA DA SILVA<sup>2</sup>**  
**MARIA CLARA ARAÚJO ANDRADE<sup>2</sup>**  
**YOHANA DE CARVALHO LOPES<sup>2</sup>**  
**GUILHERME DE MORAES VÉRAS<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Unifacid
2. Discente – Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

*Palavras-chave: Obesidade; Resposta Imune; Endocrinologia*

## INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como uma doença crônica que afeta pessoas de todas as idades, sendo considerados obesos indivíduos com o Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, é caracterizada pelo acúmulo de gordura tanto subcutâneo quanto abdominal devido ao consumo excessivo de calorias superior à demanda energética do indivíduo, fatores genéticos, pois de acordo com alguns estudos existem tipos de variações genéticas que podem influenciar no metabolismo e no apetite, fatores metabólicos e fatores comportamentais como a falta de exercícios físicos (ABESO, 2016).

Atualmente, a obesidade tem sido considerada a mais importante desordem nutricional em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido a elevação da sua incidência. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 650 milhões de pessoas são afetadas pela obesidade em todo o mundo, números que vem aumentando ano após ano, sendo observado um crescimento constante em países da América, Europa e Oeste do Pacífico, no entanto em países do continente africano tal doença ainda é relativamente incomum. (BATISTA FILHO *et al.*, 2003).

Ela está associada como fator causador em diversas comorbidades, algumas incluem: doenças cardiovasculares, respiratórias, metabólicas, autoimunes, doença de Alzheimer, doenças ósseas degenerativas, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e câncer. Isso ocorre, pois o acúmulo de tecido adiposo pode modular o sistema imunológico do indivíduo, levando a uma inflamação crônica, que compromete a resposta eficiente contra patógenos, resposta vacinal e até mesmo levar a disfunções autoimunes, causadas pelas alterações significativas na funcionalidade de células como lin-

fócitos T, natural killer e na liberação de citocinas pró-inflamatórias (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Nesse sentido, este estudo tem por objetivo abordar o caráter multifatorial da obesidade, envolvendo aspectos fisiopatológicos e a relação com a resposta imune inata e adaptativa dos indivíduos obesos implicados na sua etiologia, assim como entender a predisposição ao desenvolvimento de outras doenças e como manejar o tratamento dessa população, a partir de dados secundários provenientes do trabalho de revisão da literatura nas principais bases de dados e bibliotecas especializadas.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada no período de fevereiro a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, BVS, Lilacs e Medline. Foram utilizados os descritores: “Obesidade” e “Sistema Imunológico”. Desta busca foram encontrados 25 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, 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 19 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, alteração da resposta imune da obesidade, complicações associadas, tratamento e prevenção.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia da Obesidade

A obesidade é uma condição complexa que resulta de um desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético diário do corpo. No centro da fisiopatologia da obesidade está o acúmulo excessivo de tecido adiposo subcutâneo (TAS) e visceral (TAV), que pode resultar em uma série de complicações metabólicas e de saúde ao paciente. Esse acúmulo ocorre quando a quantidade de energia consumida excede a quantidade de energia gasta pelo organismo, levando a um armazenamento excessivo de tecido adiposo (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017).

Um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade é a predisposição genética e hábitos de vida. Estudos têm demonstrado que genes podem influenciar a regulação do apetite, o metabolismo de gorduras e o gasto energético, tornando algumas pessoas mais propensas a ganhar peso. Além disso, fatores ambientais, como dieta inadequada e estilo de vida sedentário, também desempenham um papel significativo no desenvolvimento da obesidade (DENG *et al.*, 2018).

A resistência à insulina é outra característica comum na fisiopatologia da obesidade. Com o tempo, o excesso de gordura pode levar a uma diminuição na sensibilidade das células à insulina, o hormônio responsável pela regulação dos níveis de glicose no sangue. Isso pode levar ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 e outras complicações metabólicas, aumentando ainda mais o risco de doenças cardiovasculares e outras condições crônicas (DENG *et al.*, 2018).

Além disso, o tecido adiposo também é uma fonte importante de substâncias bioativas, como citocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos livres, que podem desencadear processos

inflamatórios crônicos no corpo. A inflamação crônica associada à obesidade está implicada no desenvolvimento de diversas doenças, como doenças cardiovasculares, diabetes e certos tipos de câncer (SIPPEL *et al.*, 2014).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é uma medida globalmente reconhecida que correlaciona o peso em quilogramas (kg) com a altura em metros (m), oferecendo uma avaliação rápida e conveniente sobre situações de excesso de peso e obesidade. Atualmente, um indivíduo com IMC entre 25 e 29,9 é considerado com sobrepeso, enquanto acima de 30 é classificado como obeso (**Tabela 16.1**). No entanto, é importante ressaltar que o IMC possui suas limitações e não deve ser o único critério para diagnosticar a obesidade (SCHWARTZ; *et al.*, 2017).

**Tabela 16.1** Tabela Relacionada a Classificação Do IMC

Classificação	IMC
Baixo Peso	<18
Peso Normal	18 - 24,9
Excesso de Peso	25 - 29,9
Obesidade	>30
Obesidade I (Moderada)	30 - 34,9
Obesidade II (Severa)	35 - 39,9
Obesidade III (Mórbida)	>40

Fonte: PINTO *et al.* 2019

### Resposta Imune na Obesidade

Na década de 1990, a obesidade começou a ser reconhecida como uma condição inflamatória, após um estudo inicial realizado em ratos. Este estudo revelou uma expressão aumentada

do gene responsável pela produção da adipocina pró-inflamatória, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), no tecido adiposo dos animais expostos a uma dieta de ganho de peso. Além disso, observou-se uma redução na sensibilidade à insulina nesses ratos. Desde então, pesquisas subsequentes têm corroborado a relação entre obesidade e disfunção metabólica e endócrina do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, há um aumento na síntese de adipocinas pró-inflamatórias, como angiotensinogênio, TNF- $\alpha$ , interleucina 6 (IL-6), leptina e outras, em contraste com pessoas magras, onde essas moléculas não são tão abundantemente expressas (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993).

A resposta inflamatória associada à obesidade não apenas resulta em maior produção de adipocinas pró-inflamatórias, mas também na diminuição das adipocinas com propriedades anti-inflamatórias, como a adiponectina. No entanto, quando o excesso de peso é perdido, há um aumento na expressão das adipocinas anti-inflamatórias, uma redução das pró-inflamatórias e uma melhora na sensibilidade à insulina (SIPPEL, ASCHEBROCK *et al.*, 2014).

O tecido adiposo desempenha mais do que apenas a função de armazenamento. Ele também atua como produtor de certas substâncias bioativas, como a interleucina-6 (IL-6), que desempenha um papel inflamatório. À medida que o número de células adiposas aumenta, há uma mudança na produção de adipocinas inflamatórias. Em outras palavras, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior é a secreção dessas adipocinas, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e a IL-6. Tanto a IL-6 quanto o TNF- $\alpha$  têm funções imunológicas e são produzidos pelos adipócitos em resposta a estímulos inflamatórios ou infecciosos (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O tecido adiposo visceral (TAV), predominantemente concentrado na região abdominal, exibe uma atividade metabólica aumentada em comparação com outros depósitos de gordura. Ele tende a facilitar a quebra de gorduras (lipólise) e a liberação de ácidos graxos no organismo. Além disso, apresenta uma maior resistência à ação da insulina, o hormônio responsável pela regulação dos níveis de glicose no sangue. Também é conhecido por secretar uma quantidade mais significativa de adipocinas pró-inflamatórias, como a resistina, angiotensina I, PAI-1, PCR e IL-6 (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

As adipocinas têm sido associadas a vários processos que podem agravar danos cerebrais isquêmicos. Isso ocorre porque elas desencadeiam a liberação da enzima óxido nítrico sintetase pelos astrócitos, atraem, ativam e fazem com que os leucócitos adiram ao revestimento interno dos vasos sanguíneos, promovem um ambiente propício à coagulação e influenciam o processo de morte celular programada. Em particular, a interleucina-6 e o TNF- $\alpha$ , classificadas como adipocinas, desempenham papéis ativos nesses mecanismos de lesão cerebral (SOUZA; *et al.*, 2008).

Pesquisas recentes sobre obesidade têm destacado a ideia de que ela está associada a um estado de inflamação crônica. Entre todas as adipocinas, a interleucina-6, o TNF- $\alpha$ , a leptina (consideradas pró-inflamatórias) e a adiponectina (com propriedades anti-inflamatórias) têm sido objeto de estudo especial. O aumento na concentração das adipocinas pró-inflamatórias tem um impacto significativo em várias funções corporais, as quais estão intimamente ligadas às doenças cardiovasculares (SOUZA; *et al.*, 2008).

Em um estudo realizado com mulheres obesas submetidas a um tratamento multidisciplinar abrangente, que incluía intervenções como exercícios físicos, ajustes na dieta e acompanhamento psicológico, os pesquisadores observaram uma significativa redução média de cerca de 10% em relação à massa corporal inicial dessas participantes. Este programa terapêutico demonstrou ser eficaz não apenas na promoção da perda de peso, mas também na melhoria de outros marcadores de saúde (SIPPEL *et al.*, 2014).

Particularmente interessante foi a associação entre essa redução na massa corporal e as mudanças nos níveis de adipocinas circulantes. As concentrações de adipocinas pró-inflamatórias mostraram-se reduzidas, enquanto os níveis de adiponectina, conhecida por suas propriedades anti-inflamatórias, aumentaram. Esses resultados sugerem uma modificação favorável no perfil metabólico e inflamatório das participantes após o tratamento (SIPPEL *et al.*, 2014).

Com base nessas descobertas, os autores concluíram que a redução da massa corporal, alcançada por meio de abordagens terapêuticas multidisciplinares, representa um método seguro e eficaz para atenuar o estado inflamatório associado à obesidade e, conseqüentemente, modular a disfunção endotelial. Essa abordagem não apenas promove a saúde metabólica geral, mas também pode ter importantes implicações na prevenção e no tratamento de condições relacionadas à obesidade, como doenças cardiovasculares (SIPPEL; *et al.*, 2014).

Outra citocina inflamatória de destaque é o TNF- $\alpha$ , conhecido por ser produzido pelos adipócitos e encontrado em níveis elevados no tecido adiposo tanto de roedores obesos quanto de seres humanos. Este mediador pró-inflamatório é gerado por vários tecidos, incluindo

músculo, tecido adiposo e linfonodos, e desempenha um papel na resistência à insulina, inibindo a fosforilação da tirosina no substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) (MONTANI *et al.*, 2002).

Estudos em ratos obesos destacaram que a neutralização dos efeitos do TNF- $\alpha$  resultou em um aumento na sensibilidade à insulina. Além disso, há evidências sugerindo que triacilgliceróis e ácidos graxos livres têm um impacto significativo na regulação da expressão do TNF- $\alpha$ . Por exemplo, em um estudo envolvendo roedores alimentados com uma dieta rica em lipídios, foi observado um aumento considerável na expressão do TNF- $\alpha$  e alterações na via de sinalização insulínica *in vivo* (GUIMARÃES *et al.*, 2007).

A adiposina, assim como a IL-6, o TNF- $\alpha$  e os fatores do complemento B e C3, são adipocinas que desempenham funções no sistema imunológico. Ela também é conhecida como fator D, desempenha um papel crucial na regulação metabólica. Sua interação com os complementos C3 e B resulta na formação da proteína estimuladora de acilação (ASP) (SIPPEL *et al.*, 2014).

A ASP estimula a síntese de triglicerídeos no tecido adiposo branco, facilitando a translocação de GLUT-4, aumentando a produção de glicerol-3-fosfato e a atividade da enzima diacilglicerol aciltransferase (DGAT), responsável pela síntese de triglicerídeos. Além disso, a ASP também inibe a lipólise, impedindo a ação da lipase hormônio-sensível (LHS). Esses processos desempenham um papel importante na regulação do metabolismo lipídico e na homeostase energética (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2007).

A visfatina é produzida pela gordura visceral do tecido adiposo branco e é expressa pelos macrófagos nesse tecido. Ela está associada a

uma variedade de condições de saúde, como doença pulmonar aguda, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e renal, além de infarto agudo do miocárdio. Em humanos, essa adipocina estimula a produção de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , e influencia a regulação da glicemia ao interagir com o receptor de insulina. No entanto, ela não compete diretamente com o hormônio insulina, pois possui locais de ligação distintos (SIPPEL *et al.*, 2014).

A resistina, uma outra adipocina pró-inflamatória pertencente à família das moléculas *resistin-like*, é secretada tanto por monócitos quanto por adipócitos. Embora seja expressa em indivíduos magros, é comum encontrar níveis elevados dessa adipocina em indivíduos obesos. A resistina promove resistência à insulina ao diminuir a produção de glicose pelo fígado e tem um papel regulatório na formação de tecido adiposo devido à sua alta expressão em pré-adipócitos (SIPPEL *et al.*, 2014).

Além de ser considerada mais do que um simples marcador de inflamação, a resistina pode induzir a expressão de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12. Um estudo recente observou níveis séricos significativamente mais altos de resistina em mulheres com maior perímetro abdominal. No entanto, entre os participantes do sexo masculino, não foram encontradas diferenças nos níveis sanguíneos de resistina entre aqueles com excesso de peso e aqueles com peso considerado normal (LOUREIRO *et al.*, 2012).

### **Complicações Associadas**

O conceito de risco para complicações está intrinsecamente ligado à posição social que um indivíduo ocupa na sociedade. Nesse sentido, os fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade podem variar conforme a idade, o sexo, a profissão e o status socioeconômico. Esses fatores de risco são elementos ou

exposições que aumentam a probabilidade de alguém desenvolver uma determinada doença, como é o caso do excesso de peso (WHO, 2024).

Muitos países de baixa e média renda enfrentam um fenômeno complexo conhecido como "duplo ônus da desnutrição". Esta realidade paradoxal se manifesta quando, em meio aos desafios persistentes das doenças infecciosas e da desnutrição, há também um notável aumento nos fatores de risco relacionados às doenças não transmissíveis, como obesidade e sobrepeso. Esse fenômeno desafia as políticas de saúde pública e os sistemas de cuidados de saúde desses países, ampliando ainda mais as disparidades de saúde e exacerbando os problemas socioeconômicos já existentes (WHO, 2024).

A coexistência da desnutrição e da obesidade dentro do mesmo país, comunidade e até mesmo do mesmo lar, ressalta a complexidade dessa situação. Em um contexto onde as crianças em países de baixa e média renda são particularmente vulneráveis à nutrição inadequada durante os períodos pré-natal, infantil e de crianças pequenas, a disponibilidade predominante de alimentos altamente processados, ricos em gordura, açúcar e sal, mas pobres em nutrientes essenciais, cria um ambiente propício para o desenvolvimento da obesidade infantil. Esse cenário é agravado pela falta de acesso a alimentos saudáveis e por níveis mais baixos de atividade física, resultando em uma epidemia crescente de obesidade infantil, enquanto as questões subjacentes de desnutrição continuam sem solução (WHO, 2024).

A falta de atividade física, combinada com uma dieta desequilibrada, são considerados os principais fatores de risco para a obesidade e suas complicações. Entre essas complicações, o desenvolvimento de diabetes é um dos mais preocupantes. Por exemplo, em adultos com

peso considerado normal ou baixo, a prevalência de diabetes é de aproximadamente 5,4%. No entanto, em indivíduos obesos, esse número mais do que dobra, chegando a cerca de 14% (FERREIRA *et al.*, 2019).

A obesidade não faz distinção entre idades ou classes sociais, sendo uma condição complexa que acarreta sérias implicações sociais. Além do diabetes, outras complicações como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, osteoartrite, certos tipos de câncer e doenças crônicas estão associadas a ela. É importante ressaltar que, com a presença dessas comorbidades, a morbidade se torna mais evidente do que a mortalidade, especialmente em crianças e adolescentes, que também podem sofrer impactos psicológicos afetando seu desempenho escolar e relacionamentos interpessoais (WHO, 2024).

O aumento global de casos de obesidade em adolescentes e crianças tornou-se um dos problemas nutricionais mais significativos atualmente. Isso tem motivado países desenvolvidos e em desenvolvimento a abordarem essa questão com maior seriedade, uma vez que os riscos associados podem ter consequências fatais ou colocar indivíduos em situações de vulnerabilidade à saúde por tempo indeterminado. A compreensão de que a obesidade pode afetar precocemente adolescentes e crianças, desencadeando o surgimento de doenças crônicas que acompanharão esses indivíduos ao longo da vida, é essencial para lidar eficazmente com essa questão de saúde pública (FERREIRA *et al.*, 2019).

### **Tratamento**

O tratamento da obesidade inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. A mudança do estilo de vida aliada a medicações é uma estratégia bastante utilizada com o objetivo de tratar o acúmulo de tecido adiposo nos

pacientes. A escolha da dieta deve ser feita de maneira individualizada para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal, visando perdas de 0,5 a 1 kg por semana. Dietas com baixas calorias, com 1.000 a 1.200 kcal por dia, reduzem em média 8% do peso corporal, em até seis meses, com diminuição de gordura abdominal, com perda média de 4% em três a cinco anos (ABESO, 2016). No entanto, essas medidas devem ser feitas de forma contínua, estudos mostram que os pacientes recuperam todo o peso perdido em nove meses após suspensão da intervenção dietética (SHALITIN, 2009).

A associação da dieta com exercício físico regular mostrou uma redução do IMC médio em 1,34 kg/m<sup>2</sup> no período de 6 meses, já no período de 12 anos, foi observado uma redução de 1,52 kg/m<sup>2</sup>. A redução do peso foi significativamente maior quando realizado de forma combinada, em comparação a apenas mudanças dietéticas ou comportamentais (KALARCHIAN, 2009).

O tratamento farmacológico é essencial no plano terapêutico, principalmente naqueles pacientes que não respondem adequadamente apenas com intervenções de estilo de vida. O orlistate é um análogo da lipstatina, inibidor de lipases gastrointestinais, que atua na redução da absorção dos triglicerídeos, sendo eliminados pelas fezes, provocando perda de peso.

O orlistate é um medicamento eficaz para perda de peso, porém apresenta uma série de efeitos colaterais indesejáveis. Estudos de Holmback *et al.* (2020), associam o orlistate e a acarbose como um novo fármaco para perda de peso, observou-se menor incidência de fezes líquidas e oleosas e incontinência fecal. Notou-se uma redução do apetite e da glicemia pós prandial, o que demonstra efeito positivo no tratamento dos indivíduos obesos.

Outros fármacos utilizados são os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), a exemplo da Liraglutida, esses atuam no mecanismo cerebral que controla o apetite. Além disso, são capazes de provocar o aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, através da lentificação do esvaziamento gástrico, assim, ocorre a redução da ingestão alimentar e consequente perda ponderal (NOVO NORDISK, 2019).

Para os pacientes que não responderam adequadamente às medidas farmacológicas e não farmacológicas por pelo menos dois anos de intervenção, está indicado o procedimento cirúrgico, conhecido como cirurgia bariátrica. Outras indicações formais para esse procedimento são: Idade entre 18 e 65 anos e IMC maior que 40 ou maior que 35 com comorbidades graves relacionadas a obesidade (ABESO, 2016).

A cirurgia bariátrica por bandagem laparoscópica ajustável diminuiu o IMC médio em 9,74 kg/m<sup>2</sup> em 12 meses após a cirurgia, número significativamente maior em comparação ao tratamento conservador. Estudos mostraram redução significativa e sustentada do IMC em

pacientes jovens durante um período de acompanhamento mais longo, revelando uma perda de peso acumulado entre 45 e 57,5% na conclusão do estudo (SILVA, 2012).

### Prevenção

A obesidade é uma doença multifatorial que engloba etiologias comportamentais, ambientais e genéticas. O aconselhamento e orientação adequada é fundamental para prevenir o início dessa doença.

A educação nutricional é fundamental para prevenir o acúmulo de tecido adiposo e manter a saúde corporal. Programas de perda de peso e prevenção da diabetes mostrou reduzir o risco de obesidade (ABIOLA, 2019).

A adoção de um estilo de vida não sedentário apresenta caráter importante na prevenção da obesidade. A prática de atividade física, redução de alimentos industrializados, cessação do alcoolismo e redução do tempo de sedentarismo foram fatores que apontam para a redução dos índices de gordura corpora (**Tabela 16.2**) (BOOKWALTER, 2019).

**Tabela 16.2** Definições, objetivos e métodos para as fases de prevenção em doenças crônicas: práticas gerais em doenças crônicas e práticas específicas na obesidade (ABESO, 2016)

FASE DE INTERVENÇÃO	DEFINIÇÃO E OBJETIVOS	MÉTODOS DE PREVENÇÃO
<b>Prevenção primária</b>	Prevenir o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade.	Educar o público, promover alimentação saudável e atividade física regular. Construir meio ambiente propício.
<b>Prevenção secundária</b>	Prevenir ganho de peso futuro e desenvolvimento de complicações relacionadas ao peso em pacientes com sobrepeso e obesidade.	Rastrear e diagnosticar usando IMC. Avaliar a presença de complicações. Tratar com intervenção de estilo de vida
<b>Prevenção terciária</b>	Tratar com terapia e medicamentos	Tratar com intervenção de estilo de vida/ comportamental medicamentos

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a obesidade é uma doença multifatorial e que muitos fatores imunológicos estão envolvidos na sua fisiopatologia. Esse processo ocorre a partir de uma disfunção metabólica e endócrina do tecido adiposo, que provoca uma resposta inflamatória crônica. O tratamento da obesidade também envolve muitas estratégias, sobretudo a interação de medidas farmacológicas com antidiabéticos ou análogos

de GLP1, associado a medidas não farmacológicas com mudança de estilo de vida, dieta hipocalórica e exercício físico. Uma alternativa para casos persistentes é a intervenção cirúrgica pela cirurgia bariátrica.

Em última análise, a fisiopatologia da obesidade é multifacetada e envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos. Compreender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento da obesidade e suas complicações associadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Associação Brasileira Para O Estudo Da Obesidade E Da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade: 2016. São Paulo, 2016. Disponível em: <Disponível em: <https://bit.ly/2T5F1bn>> Acesso em: 03 de maio de 2024.

BATISTA FILHO M, RISSIN A. Nutritional transition in Brazil: geographic and temporal trends. *Saúde Pública*, 2003.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

D. B. BOOKWALTER, B. PORTER, I. G. JACOBSON *et al.*, “Healthy behaviors and incidence of overweight and obesity in military veterans,” *Annals of Epidemiology*, vol. 39, pp. 26–32, 2019.

DENG, X. *et al.* Critical enzymatic functions of FTO in obesity and cancer. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 396, 2018.

FERREIRA, A.P. de S.; *et al.* Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 22, n. 328.159, p. 1-14, 2019.

FONSECA-ALANIZ, M. H. *et al.* O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *Jornal de Pediatria*, v. 83, n. 5, p. 192-203, 2007.

GUIMARÃES, D. *et al.* Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*, v. 20, n. 1, p. 75-86, 2007.

HOLMBÄCK, U., FORSLUND, A., GRUDÉN, S., ALDERBORN, G., SÖDERHÄLL, A., HELLSTRÖM, P. M., & LENNERNÄS, H. Effects of a novel combination of orlistat and acarbose on tolerability, appetite, and glucose metabolism in persons with obesity. *Obesity Science and Practice*, v.06, n. 313–323, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/osp4.405>.

HOTAMISLIGIL, G.; SHARGILL, N.; SPIEGELMAN, B. Adipose expression of tumor-necrosis-factor-alpha-direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1993.

KALARCHIAN MA, LEVINE MD, ARSLANIAN SA, *et al.* Family-based treatment of severe pediatric obesity: randomized, controlled trial. *Pediatrics*. v.04, n. 1060–1068, 2009.

LOUREIRO, C., PINTO, A. M., MUC, M., & PEREIRA, S. V. Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2012.

MONTANI, J. P. *et al.* Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *International Journal of Obesity*, 2002.

PINTO, M. *et al.* A influência do Microbiota Intestinal na fisiopatologia da Obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2. Dissertação de Mestrado, 2019.

PORTER, S. A. *et al.* Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*, v. 32, p. 1068-1075, 2009.

SCHWARTZ, M. *et al.* Obesity pathogenesis: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, v. 38, p. 267-296, 2017.

SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies*, v. 340, n. 2, p. 87-108, 2017.

SILVA, Gisela MM *et al.* Effect of laparoscopic adjustable gastric banding on modifiable cardiovascular risk factors in extremely obese adolescents. *Obesity surgery*, v. 22, p. 991-994, 2012.

SIPPEL, C. *et al.* Processos inflamatórios da obesidade. *Revista de Atenção à Saúde*, v. 12, n. 42, 2014.

SOUZA, J. *et al.* Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 08 maio 2024.

## Capítulo 17

# DOENÇA DE ADDISON AUTOIMUNE: PRINCIPAIS ASPECTOS ENDÓCRINOS E IMUNOLÓGICOS

**GUSTAVO WOLFGAN ALEXANDRE RODRIGUES<sup>1</sup>**  
**ANDRÉ FELIPE BORGES SIMPLÍCIO<sup>1</sup>**  
**CAIO HENRIQUE CARNEIRO DA CUNHA GUIMARÃES<sup>2</sup>**  
**MAYRON HENRIQUE ALVES DE SÁ DANTAS<sup>2</sup>**  
**GABRIELLE MACEDO CARVALHO<sup>2</sup>**  
**MATEUS LOPES MACÊDO<sup>2</sup>**  
**TAINÁ RUBEN DE SÁ ALBUQUERQUE BRAGA<sup>2</sup>**  
**CARLOS VICTOR SOUSA FORTES<sup>2</sup>**  
**ARTHUR DE VASCONCELOS EIGENHEER<sup>2</sup>**  
**DEILANY VITORIA BEZERRA DA SILVA<sup>2</sup>**  
**MARIA CLARA ARAÚJO ANDRADE<sup>2</sup>**  
**YOHANA DE CARVALHO LOPES<sup>2</sup>**  
**GUILHERME DE MORAES VÉRAS<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Unifacid
2. Discente – Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

*Palavras-chave: Doença de Addison; Doença Autoimune; Insuficiência Adrenal;*

## INTRODUÇÃO

A doença de Addison, também conhecida como insuficiência adrenal primária, é uma condição na qual as glândulas suprarrenais não produzem hormônios suficientes. Isso pode acontecer devido a diversos fatores, sendo a causa mais comum a resposta autoimune, na qual o sistema imunológico ataca e danifica as glândulas suprarrenais. Isso resultará em uma produção insuficiente de hormônios corticosteroides, como o cortisol e, em alguns casos, aldosterona.

A doença de Addison é uma condição relativamente rara, afetando cerca de 1 em cada 100.000 pessoas. No entanto, sua incidência pode variar dependendo da região geográfica e de outros fatores, como predisposição genética e prevalência de doenças autoimunes. A doença afeta homens e mulheres igualmente e pode ocorrer em qualquer faixa etária, embora seja mais comum em adultos jovens e de meia-idade. A causa autoimune é responsável pela maioria dos casos de doença de Addison, representando aproximadamente 70-90% dos casos, enquanto outras causas, como infecções ou câncer, são menos comuns. A doença possui sintomas insidiosos e inespecíficos, incluindo hipotensão, fadiga e hiperpigmentação. Como a ausência de glicocorticoides pode rapidamente evoluir para uma crise adrenal que representa risco à vida do paciente, é imprescindível uma atenção especial focada no rastreamento e diagnóstico precoce. O tratamento com utilização de mineralocorticoides e glicocorticoides exógenos é fundamental para diminuir a mortalidade e morbidade, além de melhorar a qualidade de vida do paciente.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada em maio de 2024, com o objetivo de buscar maior aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado. Para tal, a busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados secundários atualizados, incluindo artigos advindos de bancos de dados científicos, como Pubmed, Scielo e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde), com o descritor *Addison's disease, Autoimmunity in Addison's disease*.

Os critérios de inclusão foram: obras publicadas no período entre os anos 2012 à 2024, nos idiomas português e inglês, disponibilizadas na íntegra. Desta busca foram encontrados artigos, que foram submetidos ao filtro de "ordem de relevância" para a pré-seleção dos 100 primeiros. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos publicados anteriormente ao ano 2012 e obras que não atendiam ao objetivo deste estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia da Doença de Addison

As adrenais são glândulas parcialmente controladas pelo cérebro que estão implicadas na manutenção de funções essenciais do nosso corpo, como a regulação do estresse, metabolismo e pressão arterial, através da produção de hormônios como cortisol, aldosterona e andrógenos adrenais (produção está advinda do córtex suprarrenal), além de noradrenalina e adrenalina - produzidas na medula adrenal (WOLFF *et al.*, 2023).

A insuficiência adrenal primária, ou Doença de Addison, é caracterizada pela destruição ou mau-funcionamento das glândulas adrenais. Embora possa ser consequência de causas como hemorragia adrenal, câncer metastático e

infecções como tuberculose e citomegalovirose, sua principal etiologia é a adrenalite autoimune. Nesta, há perda de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios adrenais como consequência da destruição do córtex das glândulas suprarrenais. A doença de Addison pode ocorrer de forma isolada, mas há comumente casos nos quais a patologia ocorre de forma concomitante a outras condições, caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes (MICHELS & MICHELS, 2014).

### **Síndromes Poliglandulares Autoimunes**

Como citado anteriormente, quando ocorre em conjunto com outras condições que também afetam órgãos endócrinos que não as suprarrenais, a insuficiência adrenal primária faz parte das síndromes poliendócrinas autoimunes. A doença de Addison é um componente marcante tanto na APS-1 quanto na APS-2, que são as duas maiores síndromes poliglandulares autoimunes (APS). As APS1 e APS2 tem um fator autoimune bem proeminente, e a tendência é que, ao longo do tempo, pacientes com estas síndromes desenvolvam patologias adicionais (como, no caso da APS2, hipotireoidismo). (HUSEBYE *et al.*, 2018).

### **Manifestações Clínicas**

Os sinais e sintomas podem ser sutis e inespecíficos. Os pacientes podem sentir fadiga, fraqueza, perda de peso e distúrbios gastrointestinais. Os sintomas são graduais e pioram ao longo de um período de anos o que dificulta o diagnóstico precoce. A doença de Addison é geralmente diagnosticada após um estresse ou doença significativa que desmascara a deficiência de cortisol e mineralocorticóide, apresentando-se como choque, hipotensão e depleção de volume (crise adrenal ou addisoniana). As deficiências de cortisol e aldosterona contribuem para hipotensão, ortostase e choque; no entanto, a

crise adrenal é mais provável de ocorrer na insuficiência adrenal primária em comparação com a insuficiência adrenal secundária.

A hiperpigmentação é o achado físico mais característico da doença de Addison, decorrente da estimulação contínua dos corticotróficos na hipófise anterior, geralmente é generalizada em todo o corpo e pode ser encontrada em vincos palmares, mucosa bucal, borda vermelhão dos lábios e ao redor de cicatrizes e mamilos (MICHELS & MICHELS, 2014).

### **Diagnóstico**

Os sinais e sintomas podem ser sutis e inespecíficos. Os pacientes podem sentir fadiga, fraqueza, perda de peso e distúrbios gastrointestinais. Os sintomas são graduais e pioram ao longo de um período de anos o que dificulta o diagnóstico precoce. A doença de Addison é geralmente diagnosticada após um estresse ou doença significativa que desmascara a deficiência de cortisol e mineralocorticóide, apresentando-se como choque, hipotensão e depleção de volume (crise adrenal ou addisoniana). As deficiências de cortisol e aldosterona contribuem para hipotensão, ortostase e choque; no entanto, a crise adrenal é mais provável de ocorrer na insuficiência adrenal primária em comparação com a insuficiência adrenal secundária (SILVA, 2004).

O objetivo dos testes laboratoriais é documentar um baixo nível de cortisol e determinar se a insuficiência adrenal é primária ou secundária. A hiponatremia pode ser atribuída a deficiências de cortisol e mineralocorticóides, enquanto a hipercalemia é atribuída apenas à falta de mineralocorticoides.

Um teste de estimulação cosyntropina é o teste de primeira linha para diagnosticar a insuficiência adrenal. Os níveis séricos de cortisol, ACTH plasmático, aldosterona plasmática e re-

nina plasmática devem ser medidos antes de administrar 250 mcg de ACTH (MICHELS & MICHELS, 2014).

A medição dos níveis de anticorpos 21-hidroxilase ajuda a discernir a causa da doença de Addison. A enzima 21-hidroxilase é necessária para a síntese de cortisol no córtex adrenal; os anticorpos direcionados contra a enzima são específicos para adrenalite autoimune e são detectáveis antes do início dos sintomas (SILVA, 2004).

A imagem radiográfica também é útil na determinação da causa da doença de Addison, mas é relativamente inespecífica em pacientes com destruição autoimune. A tomografia computadorizada demonstra pequenas glândulas suprenais em pacientes com destruição adrenal autoimune. Em outras causas da doença de Addison, a tomografia computadorizada pode mostrar hemorragia, calcificação associada à infecção por tuberculose ou massas na glândula adrenal. No entanto, a tomografia computadorizada não é necessária para diagnosticar a insuficiência adrenal (MICHELS & MICHELS, 2014).

A hiperpigmentação é o achado físico mais característico da doença de Addison, decorrente da estimulação contínua dos corticotróficos na hipófise anterior, geralmente é generalizada em todo o corpo e pode ser encontrada em vincos palmares, mucosa bucal, borda vermelhão dos lábios e ao redor de cicatrizes e mamilos (MICHELS & MICHELS, 2014).

### **Tratamento**

O tratamento e prevenção da insuficiência adrenal primária (PAI), como a doença de Addison, exigem uma abordagem cuidadosa para garantir uma reposição hormonal eficaz e prevenir complicações graves.

A hidrocortisona é o medicamento de escolha para substituição dos glicocorticoides, com

doses habituais variando entre 15-25 mg/d, administradas oralmente em 2 ou 3 doses diárias. A administração da dose mais alta pela manhã é crucial para imitar o ritmo circadiano, enquanto a última dose deve ser tomada pelo menos 4-6 horas antes de dormir para evitar complicações como insônia e resistência noturna à insulina. A prednisolona é uma alternativa viável para pacientes que necessitam de regimes terapêuticos simplificados. Na infância e durante a gestação, a hidrocortisona é preferível devido à sua meia-vida curta e capacidade de ajuste mais preciso (BLEICKEN *et al.*, 2010).

Durante a gravidez, o tratamento da insuficiência adrenal primária (PAI) requer uma abordagem cuidadosa para garantir o bem-estar materno e fetal, na qual as pacientes devem ser monitoradas regularmente quanto a sintomas clínicos e sinais de reposição hormonal inadequada ou excessiva, como ganho de peso anormal, fadiga e alterações na pressão arterial. Recomenda-se uma revisão trimestral para avaliar a evolução clínica individual e ajustar a dose de hidrocortisona conforme necessário, especialmente durante o terceiro trimestre, quando os níveis de cortisol livre aumentam significativamente. Durante a gestação, a hidrocortisona é preferida em vez de outros glicocorticoides devido à sua inativação placentária adequada, enquanto a dexametasona é desencorajada devido à sua falta de inativação na placenta. Além disso, durante o trabalho de parto, é recomendada uma dosagem de estresse de hidrocortisona semelhante à usada em cirurgias de grande porte para garantir uma resposta adequada ao estresse fisiológico associado ao parto (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

No caso de crianças com PAI, o tratamento com hidrocortisona em doses divididas é sugerido, com doses ajustadas conforme necessário com base na resposta clínica individual. Glico-

corticoides sintéticos de ação prolongada devem ser evitados, e o monitoramento regular da reposição hormonal é fundamental, incluindo avaliação do crescimento, peso corporal, pressão arterial e níveis de energia. Para crianças com PAI e deficiência confirmada de aldosterona, recomenda-se o tratamento com fludrocortisona, iniciando com uma dose de 100 µg/d. Além disso, bebês podem necessitar de suplementação de cloreto de sódio até os 12 meses de idade para garantir a homeostase eletrolítica adequada. Essas diretrizes visam garantir um tratamento seguro e eficaz da PAI durante a infância, promovendo o crescimento e desenvolvimento saudáveis (PAPARELLA *et al.*, 2023).

O monitoramento da terapia hormonal baseia-se principalmente em parâmetros clínicos, como peso corporal, pressão arterial e alterações cushingóides, juntamente com parâmetros laboratoriais, como concentrações séricas de sódio e potássio. A adaptação dinâmica da dosagem é necessária em resposta a circunstâncias estressantes específicas, como doenças febris agudas ou cirurgias (SILVA, 2004).

Além da reposição de glicocorticoides, a terapia de reposição mineralocorticoide com fludrocortisona é importante para estabilizar o equilíbrio hídrico e eletrolítico. O ajuste da dose baseia-se na pressão arterial, estado eletrolítico e resposta individual do paciente (VILAR, 2013).

A prevenção de crises adrenais agudas é fundamental e envolve a educação do paciente sobre o manejo de situações que requerem aumento da dosagem de glicocorticoides, bem como o reconhecer precocemente os sintomas de uma crise adrenal. No manejo e prevenção de crises adrenais em pacientes com insuficiência adrenal primária, cada detalhe é crucial para garantir o bem-estar desses indivíduos. Quando há suspeita de uma crise adrenal, a resposta

imediate deve ser uma injeção parenteral de hidrocortisona administrada, seguida por reposição volêmica adequada (BORNSTEIN *et al.*, 2016).

## CONCLUSÃO

Em suma, a doença de Addison é uma condição endócrina grave caracterizada pela insuficiência adrenal, resultante da destruição do córtex adrenal. Os pacientes com esta condição enfrentam uma variedade de sintomas debilitantes, incluindo fadiga extrema, fraqueza muscular, desidratação, hipotensão e, em casos mais graves, podem desenvolver crises adrenais potencialmente fatais.

O diagnóstico preciso da doença de Addison envolve uma avaliação clínica criteriosa, juntamente com testes laboratoriais específicos, como medição dos níveis de cortisol, ACTH e renina plasmática. Além disso, testes imunológicos, como a detecção de anticorpos 21-hidroxilase, podem ajudar a confirmar a causa da doença.

O tratamento da doença de Addison é baseado principalmente na reposição hormonal por toda a vida com glicocorticoides e mineralocorticoides, buscando manter os níveis hormonais adequados e prevenir complicações graves. A terapia hormonal requer uma abordagem singular e monitoramento regular para ajustes de dose conforme necessário. É importante educar os pacientes sobre a necessidade de dosagens de estresse em situações como doenças agudas ou procedimentos cirúrgicos.

A abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, médicos de cuidados primários e outros especialistas, é essencial para um manejo eficaz e para garantir a qualidade de vida dos pacientes com doença de Addison.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLEICKEN, B., HAHNER, S., LOEFFLER, M., VENTZ, M., DECKER, O., ALLOLIO, B., & QUINKLER, M. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology*, v. 72, n. 3, p. 297-304, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03596.x>.

BORNSTEIN, S. R., ALLOLIO, B., ARLT, W., BARTHEL, A., DON-WAUCHOPE, A., HAMMER, G. D., HUSEBYE, E. S., MERKE, D. P., MURAD, M. H., STRATAKIS, C. A., & TORPY, D. J. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 101, n. 2, p. 364-389, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>.

HUSEBYE, E. S., ANDERSON, M. S., & KÄMPE, O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 12, p. 1132-1141, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713301>.

MICHELS, A., & MICHELS, N. Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles. *Am Fam Physician*, v. 89, n. 7, p. 563-568, 2014. PMID: 24695602.

OLIVEIRA, D., LAGES, A., PAIVA, S., & CARRILHO, F. Treatment of Addison's disease during pregnancy. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, v. 2018, n. 1, e170197, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1530/edm-17-0179>.

PAPARELLA, R., MENGHI, M., MICANGELI, G., LEONARDI, L., PROFETA, G., TARANI, F., PETRELLA, C., FERRAGUTI, G., FIORE, M., & TARANI, L. Autoimmune Polyendocrine Syndromes in the Pediatric Age. In *Children*, v. 10, n. 3, p. 588-588, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10030588>.

SILVA, R. DO C. *et al.* Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 48, p. 724-738, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000500019>

WOLFF, A. S. B., KUCUKA, I., & OFTEDAL, B. E. Autoimmune primary adrenal insufficiency -current diagnostic approaches and future perspectives. In *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, e1285901, 2023. Frontiers Media SA. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1285901>.

## Capítulo 18

# FISIOPATOLOGIA DO DIABETES TIPO 2: PATOGÊNESE DO PÂNCREAS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

**JULIANA DE SOUZA DE CASTRO<sup>1</sup>**  
**CINTHYA ALVES ESTEVES<sup>1</sup>**  
**GUSTAVO ROBERTO LEITE RAVAZI<sup>1</sup>**  
**JAYNNE LEONARDO DA SILVA<sup>1</sup>**  
**ALISSON DE SOUZA GODOI<sup>1</sup>**  
**RAFAELLA KHOURI FERNANDES<sup>1</sup>**  
**MARINA DALLA BERNARDINA CASOTTE<sup>1</sup>**  
**RAFAEL BORTOLUZZO BARBOZA<sup>1</sup>**  
**JOEL PEREIRA RENOVATO FILHO<sup>1</sup>**  
**ISADORA POLONIO FAGANELLO<sup>1</sup>**  
**LARISSA SOBRINHO ANICETO<sup>1</sup>**  
**MARINA MIRANDA ELY<sup>1</sup>**  
**GABRIELLI RODRIGUES DE MEDEIROS<sup>1</sup>**  
**CESAR BOTINI ZORTEA<sup>1</sup>**  
**NATALIA GATTASS FERREIRA SOARES PEREIRA<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados
2. Docente – Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

*Palavras-chave:* Diabetes mellitus tipo 2; Pâncreas; Resistência insulínica

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia multifatorial com expressão fenotípica variável caracterizando-se por hiperglicemia. Possui influência do ambiente, de vários genes e é marcada pela disfunção endócrina.

As mudanças fisiopatológicas se manifestam através de disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, resistência à ação da insulina e inflamação crônica, as quais gradualmente dificultam o controle dos níveis de glicose no sangue e resultam no surgimento de complicações micro e macrovasculares (DEFRONZO *et al.*, 2015). Segundo o Octeto de DeFronzo, vários mecanismos estão envolvidos na sua fisiopatologia, gerando resistência insulínica (RI) e hiperglicemia.

Dentre os mecanismos citados no Octeto de DeFronzo, merece destaque na patogênese do DM2 a disfunção celular nas ilhotas pancreáticas. A hiperglicemia ocorre devido à falha na produção de insulina e excesso na produção de glucagon. Assim, devido à fatores genéticos, epigenéticos e, principalmente, devido ao acúmulo de substância intracelulares que levam ao estresse celular, as células  $\beta$ -pancreáticas sofrem redução volumétrica em torno de 30-40% o que sucede a redução na produção de insulina e, concomitantemente, o volume aumentado das células  $\alpha$  provoca a hipersecreção de glucagon (DEFRONZO *et al.*, 2015). Sabe-se que a redução na proporção do volume das células  $\alpha/\beta$  decorre da apoptose seletiva das células produtoras de insulina, assim, entender as causas da apoptose preferencial por esse tipo celular nas ilhotas é essencial.

A resistência à insulina pode ser definida como a incapacidade das células teciduais responderem adequadamente à ação da insulina em promover a captação da glicose (MEDEIROS *et al.*, 2011), tornando-se, desse modo,

uma parte fundamental da fisiopatologia do DM2. A obesidade e o sedentarismo são fatores predisponentes da resistência insulínica, os quais em conjunto com os fatores genéticos, fazem com que as células beta pancreáticas tenham que aumentar a secreção de insulina de forma compensatória para vencer essa resistência à sua ação nos tecidos periféricos. Esse aumento na produção de insulina a longo prazo leva a uma falha funcional das células beta e um declínio da produção desse hormônio (DEFRONZO *et al.*, 2015).

No tecido muscular múltiplas causas podem levar a resistência à insulina, indo desde defeitos na sinalização do hormônio insulina, transporte e sinalização da glicose até deficiência na atividade mitocondrial. Ademais, a resistência à ação da insulina e a dificuldade na captação de glicose no tecido hepático e muscular, associado ao aumento do glucagon e da gliconeogênese levam a um estado de hiperglicemia (BAZOTTE *et al.*, 2014).

Logo, conclui-se que o objetivo deste estudo foi fornecer uma visão abrangente da fisiopatologia do DM2, destacando os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença. Ele explora a complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e celulares que contribuem para a resistência à insulina, disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e hiperglicemia. Além disso, o texto discute o papel de diferentes fatores, como obesidade, sedentarismo e estresse celular, na progressão do DM2 e na falência das células  $\beta$ , buscando promover uma compreensão mais aprofundada da patogênese.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada durante o mês de abril e maio de 2024, sobre a fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2, com foco na patogênese do pâncreas e resistência insulínica, em diferentes faixas etárias, por

meio de pesquisas nas bases de dados *do PubMed, Science Direct* e *Scielo*.

Foram utilizados como descritores termos como: diabetes mellitus tipo 2; resistência insulínica; fisiopatologia; implicações; pâncreas; em língua inglesa e portuguesa. Sendo selecionados artigos dos anos entre 2002 a 2022, tendo como foco revisões sistemáticas e artigos de revisão disponibilizados na íntegra. Relatos de caso, artigos disponibilizados em forma de resumo, artigos que tangenciam o tema em estudo não foram selecionados. A partir disso, foram selecionados 18 artigos de interesse.

Os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, sendo divididos em categorias temáticas que abordaram: o processo metabólico ocorrido no pâncreas, destacando a função exercida pelas células alfa e beta pancreática para compreender o que ocorre no quadro de disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas no diabetes mellitus do tipo 2; a descrição de vias de sinalização que são envolvidas no desenvolvimento da resistência à ação da insulina que ocorre no DM2; a maneira como a resistência insulínica interfere no metabolismo dos lipídeos e nessas vias de sinalização; fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento de resistência insulínica e DM2.

A partir da leitura dos artigos de interesse e da descrição dos temas expostos, foi feita a montagem do presente capítulo, dividindo a discussão em subtemas para facilitar a construção do texto, bem como para facilitar a compreensão das informações descritas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Metabolismo Pancreático

A regulação da glicemia é um processo complexo e fundamental para a homeostase metabólica no organismo humano, o qual é regulado por uma série de mecanismos fisiológicos, sendo o perfeito funcionamento do pâncreas um

dos aspectos mais importantes desse complexo. O pâncreas é uma glândula mista, composta por células exócrinas, responsáveis pela produção de enzimas digestivas, e células endócrinas (localizadas em agrupamentos denominados ilhotas de Langerhans), as quais desempenham um papel crucial na regulação da glicemia. Nesse aspecto, distúrbios regulatórios podem ocorrer devido a fatores genéticos e ambientais, comprometendo o funcionamento fisiológico, sendo necessária a compreensão acerca do pâncreas endócrino para no entendimento dos mecanismos que levam a essa desregulação (MONTE-NEGRO JR, 2016 & GUYTON *et al.*, 2017).

### Células $\alpha$

Equivalem a cerca de 15-20% das células das Ilhotas Pancreáticas, localizando-se na periferia com as células  $\delta$  e PP. As células  $\alpha$  sintetizam e secretam glucagon, glicentina, GRPP (peptídeo pancreático relacionado com glicentina), GLP-1 (peptídeo tipo glucagon 1) e GLP-2 (peptídeo tipo glucagon 2). O glucagon age estimulando a produção hepática de glicose e corpos cetônicos, os quais apresentam o fígado e o tecido adiposo como tecidos-alvo. Nesse sentido, durante o jejum, a secreção desse hormônio promove a glicogenólise, cetogênese e gliconeogênese pelo fígado; lipólise no tecido adiposo e glicogenólise no tecido muscular, diminuindo a glicólise.

### Células $\beta$

São as mais numerosas do pâncreas endócrino, correspondendo a aproximadamente 70 – 80% das células das ilhotas pancreáticas, localizando-se no centro da ilhota e sendo responsáveis pela síntese e secreção, principalmente, da insulina e peptídeo C. Em menor escala, produzem amilina, também conhecida como IAPP (polipeptídeo amilóide das ilhotas), dentre outros peptídeos. Os principais efeitos metabólicos da insulina são a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e

adiposo, o estímulo da síntese de proteínas e o bloqueio da proteólise, bem como o aumento da síntese de ácidos graxos livres e glicogênio, o bloqueio da lipólise e o estímulo à produção de glicose pelo fígado.

### **Sinalização Insulínica**

A resistência à ação insulínica nos tecidos está relacionada ao comprometimento da sinalização insulínica, em que o receptor de insulina (IR), uma enzima chamada tirosina quinase, autofosforila-se e fosforila outras proteínas intracelulares, como IRS, Shc e Cbl. Após esse processo, essas proteínas se conectam a outras moléculas de sinalização por meio de seus domínios SH2, o que desencadeia a ativação de diferentes vias dentro da célula, incluindo a via da PI3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 através de CAP/Cbl. Essas vias têm um papel crucial na regulação do transporte de glicose, síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, coordenando e integrando diferentes aspectos do metabolismo celular (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

Além de ser fosforilado em tirosina, o receptor de insulina também pode ser fosforilado em serina, o que reduz sua capacidade de responder ao estímulo da insulina, criando um feedback negativo na sinalização insulínica. Ademais, ação da insulina é reduzida por enzimas chamadas proteínas fosfatases de tirosina, as quais removem rapidamente os grupos fosfato do receptor de insulina e de seus substratos, sendo uma dessas proteínas a PTP1B (CARVALHEIRA *et al.*, 2002).

### **Resistência à Ação da Insulina - Patogenia das $\beta$ -pancreáticas**

A resistência à ação da insulina é uma das primeiras anormalidades detectadas em indivíduos com probabilidade de desenvolver DM2, tal feito é compreensível tendo em vista que diversos fatores podem acarretar nela, contribu-

indo não só para a falência das células  $\beta$ -pancreáticas, mas também para o desenvolvimento de um estado hiperglicêmico. A obesidade e a falta de atividade física são exemplos de agentes que contribuem para esse acometimento, visto que estimulam a lipogênese e o aumento das reservas de triacilgliceróis nas células, o que influencia no desenvolvimento de fatores ligados à disfunção mitocondrial e interferência na sinalização insulínica, como: resistência à ação da insulina, estresse oxidativo e inflamação. Nesse contexto, combinados com a predisposição genética, a sinalização e a ação hormonal são prejudicados, já que as vias metabólicas a serem modificadas e a disponibilização de maior quantidade de transportadores de membrana GLUT-4 nas células periféricas são ineficazes, perpetuando-se o estímulo secretório de insulina (DEFRONZO, 2015).

A persistência da secreção de insulina gera sobrecarga das células  $\beta$ -pancreáticas que, ineficaz na manutenção da homeostase glicêmica durante o estado de resistência à insulina, apresentando como efeito a redução da massa delas em cerca de 30-40% resultante de processos de atrofia, autofagia e apoptose, os quais podem levar à perda de integridade das ilhotas pancreáticas e a diminuição gradativa da produção do hormônio, favorecendo a permanência e o agravamento do estado hiperglicêmico inicial (ELLER-VAINICHER *et al.*, 2020).

### **Metabolismo Lipídico**

Fisiologicamente, os carboidratos, lipídeos e proteínas ingeridas em excesso são armazenados na forma de triacilgliceróis (TAG) nos adipócitos, os quais podem sofrer lipogênese e hipertrofia para aumentar a reserva e servir como fonte de energia em períodos em jejum. Dessa forma, o efeito da insulina nesse processo é baseado na estimulação da conversão hepática de nutrientes ingeridos em excesso na dieta em acetil-CoA e, conseqüentemente, ácidos graxos

(AG) e TAG, um processo chamado de esterificação. Ademais, a insulina inibe a lipase hormônio-sensível, uma enzima que hidrolisa os TAG armazenados nos adipócitos, impedindo a liberação de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol no plasma (NELSON, 2022 & GUYTON *et al.*, 2017).

O tecido adiposo, além de fazer o armazenamento de lipídios convertidos a partir de macronutrientes ingeridos em excesso, tem a função de homeostase sistêmica, sendo capaz de emitir sinais para regular a ingestão alimentar e o gasto energético, podendo ser caracterizado como um órgão endócrino e de alta atividade metabólica, liberando adipocinas, processo regulado por hormônios e outras substâncias (SETHI *et al.*, 2007). Em obesos, os adipócitos apresentam infiltrados de macrófagos do tipo M1, implicando em maior suscetibilidade à inflamação e à alteração na regulação das principais adipocinas, aumentando a liberação de leptina, AGL, resistina, IL-6, TNF- $\alpha$  e RBP4; enquanto reduz a liberação de adiponectina e IL-10 (KUMAR *et al.*, 2005; NELSON, 2022 & GUYTON *et al.*, 2017).

A sobrecarga de armazenamento do tecido adiposo, aliado com o processo inflamatório mediado por macrófagos e a alteração da liberação de citocinas adiposas leva ao aumento dos níveis de AGL no plasma sanguíneo e ao acúmulo ectópico deles em outras células, como: hepáticas, pancreáticas e musculares. Nessa perspectiva, essas células não apresentam como função principal o armazenamento de grandes quantidades de lipídios, tendo sua resposta celular dependente de 3 fatores: (1) duração e quantidade de exposição a esses nutrientes, (2) funcionalidade e adaptação do armazenamento de triglicérides no tecido e (3) capacidade oxidativa do tecido, em que, a superação desses limites leva ao desenvolvimento de toxicidade

induzida por lipídios, a lipotoxicidade (SETHI *et al.*, 2007).

#### **Acúmulo de lipídeos intracelulares e o efeito na resistência à ação insulina**

Nos hepatócitos, o alto nível AGL no plasma sanguíneo contribui para o aumento da concentração da molécula lipídica no meio intracelular e para a sobrecarga das vias de oxidação mitocondriais, levando ao acúmulo de intermediários, os quais são representados principalmente pelos diacilgliceróis (DAGs) e ceramidas. Eles são liberados e ativam as proteínas quinase C, inibindo a via de sinalização intracelular PI3K pela ativação da serina/treonina quinase no lugar da tirosina quinase, deixando de fosforilar os substratos dos receptores de insulina (IRS) e diminuindo da expressão de GLUT4 na membrana celular do tecido muscular e adiposo, além de estimular a produção de espécies reativas de oxigênio por conta da disfunção mitocondrial e dano celular (DEFRONZO, 2015; PISANI, 2012; KUMAR *et al.*, 2005 & BERNE *et al.*, 2004).

Fatores como IL-6, TNF- $\alpha$  e AGL aumentados na circulação também ativam receptores de membrana responsáveis por produzir diversos efeitos intracelulares. Dessa forma, a elevação sanguínea de AGL induz à sinalização de um receptor denominado Toll-Like 4 (TLR4) na membrana plasmática das células, reconhecendo o ácido graxo como patógeno e ativando as cinases intracelulares JNK e IKK, enquanto a elevação sérica de IL-6 e TNF- $\alpha$  induzem à ativação do receptor TNFR, ativando a quinase JNK. Ambas as vias promovem tanto a diminuição da translocação e transdução do transportador GLUT4 nos miócitos e adipócitos, quanto a ativação do fator nuclear NF- $\kappa$ B, o qual aumenta a expressão de receptores de membrana (TLR4, TLR2 e receptores de citocinas) e de citocinas pró-inflamatórias nos hepatócitos, miócitos e adipócitos, podendo levar a

uma resposta inflamatória e estresse celular. Esse tipo de acometimento auxilia na manutenção da hiperglicemia pela diminuição da captação de glicose via GLUT4 e da hiperinsulinemia. (MACHADO, 2006 & SOUZA, 2017).

### **A Genética que Contribui para DM2**

Levando em consideração os fatores genéticos que contribuem à DM2, explicita-se que a resistência à ação da insulina tem um alto teor de propensão hereditária, haja vista que o risco de desenvolver DM2 é maior quando a mãe tem a doença em comparação com quando o pai tem a doença (DEFRONZO, 2015). Já o risco relativo entre irmãos de um paciente com DM2 desenvolverem a doença em comparação com famílias nas quais nenhum dos irmãos tem a doença é de ~ 2-3 (HEMMINKI *et al.*, 2010). Nesse viés, é importante, sobretudo, a identificação dos genes responsáveis pelo DM2 para um maior mapeamento genético e aconselhamento familiar desta doença.

O gene transcription factor-like (TCF7L2) no cromossomo 10 (10q25) constitui o principal marcador genético associado à DM2. O TCF7L2 é um fator de transcrição envolvido na via de sinalização Wnt (Guelho, 2013). Portadores do genótipo TCF7L2 (genótipo CT/TT) apresentam maior risco a diabetes que pessoas sem o alelo de risco (CC) (CAMARGO *et al.*, 2020), pois, a maior expressão de TCF7L2 em ilhotas pancreáticas é presente em portadores do alelo de risco (T), que conseqüentemente pode resultar em redução da insulina nas ilhotas em resposta à glicemia sanguínea, acarretando um aumento em sua síntese e desgaste pancreático futuro.

## **CONCLUSÃO**

Esta revisão bibliográfica possuiu como objetivo principal proporcionar um melhor enten-

dimento sobre a fisiopatologia do diabetes mellitus do tipo 2 sob a luz da natureza multifatorial desta doença, levando em conta o papel fundamental das células  $\beta$  pancreáticas, da resistência à insulina e da interação entre diversos sistemas no desenvolvimento deste distúrbio metabólico. Diante disso, cabe compreender que a temática do DM2 necessita do entendimento das complexas interações entre a desregulação metabólica, influências ambientais, disfunção celular e predisposições genéticas.

A resistência à insulina tem papel essencial na progressão da DM2, agindo como um dos pontos principais da cascata de eventos que leva ao descontrole metabólico. Nesse contexto, vias de sinalização alteradas e metabolismo lipídico, entre outras conseqüências do envelhecimento, obesidade e estilos de vida sedentários explicam o caminho para a resistência insulínica. A natureza dinâmica da progressão da DM2 é sublinhada não apenas pela deficiência na sensibilidade à insulina, mas também pela deficiência em sua secreção e ao declínio gradual das células  $\beta$ . O ciclo de compensação das células  $\beta$ , seguido de exaustão e falhas, ajuda no preparo do ambiente hiperglicêmico característico do DM2.

Portanto, a partir de uma ampla e extensa revisão bibliográfica, o capítulo fixou-se na meta de disseminar informações sobre o DM2 de uma maneira completa, atual e, assim, demonstrar ao público a necessidade da compreensão e direcionamento dos estudos futuros sob um olhar multifatorial da doença. Dessa forma, pode ser estabelecido um olhar mais abrangente acerca da gravidade da doença, auxiliando na elaboração de melhorias nas estratégias de diagnóstico precoce e tratamento adequado, proporcionando um melhor prognóstico ao paciente acometido por DM2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAZOTTE, ROBERTO B *et al.* Insulin Resistance In The Liver: Deficiency Or Excess Of Insulin? *Cell Cycle*, [S. L.], P. 2494-2500, 30 Out. 2014.
- BERNE, R.M.; LEVY, M.N.; KOEPPEN, B.M. *Stanton Ba. Fisiologia*. Elsevier 2004.
- CAMARGO, N. I.; BERNARDI, D. M.; LORDANI, C. R. F. Tcf712, Fator Genético De Risco Para Diabetes Mellitus Tipo 2 E Indicação Dietoterápica. *Fag Journal Of Health (Fjh)*, v. 2, n. 4, p. 470–473, 20 Dez. 2020.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias De Sinalização Da Insulina. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419–425, 2002.
- DEFRONZO, RALPH A. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, 2015.
- ELLER-VAINICHER, C. *et al.* Pathophysiology and Management Of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *Journal Of Diabetes Research*, v. 2020, 2020.
- GALICIA-GARCIA U, BENITO-VICENTE A, JEBARI S, LARREA-SEBAL A, SIDDIQI H, URIBE KB, OSTO-LAZA H, MARTÍN C. Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. Doi: 10.3390/Ijms21176275. Pmid: 32872570; Pmcid: Pmc7503727.
- GUELHO, DANIELA *et al.* Diabetes Mellitus – Um «continuum» Fisiopatológico., *Revista Portuguesa De Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, v. 8, ed. 1, p. 44 - 49, 2013. Doi <https://doi.org/10.1016/J.R-pedm.2013.05.002>.
- HALL, JOHN E. *Guyton & Hall Fundamentos De Fisiologia*. Elsevier Brasil, 2017.
- HEMMINKI, Kari *et al.* Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes care*, v. 33, n. 2, p. 293-297, 2010.
- KUMAR, VINAY; RIBEIRO, ABUL K.; FAUSTO, NELSON (Org.). *Robbins & Cotran-Patologia*. Elsevier Brasil, 2005.
- MACHADO, UBIRATAN FABRES; SCHAAN, BEATRIZ D.; SERAPHIM, PATRÍCIA M. Transportadores De Glicose Na Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 177-189, 2006.
- MEDEIROS, CARLA CAMPOS MUNIZ *et al.* Insulin Resistance And Its Association With Metabolic Syndrome Components. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, [S. L.], P. 380-389, 2011.
- MONTENEGRO JR.; R.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. *Fisiologia Pancreática: Pâncreas Endócrino*. In: Oriá, R. B.; Brito, G. A. C. (Org.). *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. 1. Ed. São Paulo: Blucher, 2016. P. 521-74. Cap. 20.
- NELSON, DAVID L.; COX, MICHAEL M. *Princípios De Bioquímica De Lehninger*. Artmed Editora, 2022.
- PISANI, GRAZIÉLE FERNANDA DERIGGI. *Avaliação Pancreática De Animais Submetidos À Dieta Hiperlipídica*. Dissertação (Mestrado Em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal De São Carlos; São Carlos - Sp, 2012.
- SETHI, JASWINDER K.; VIDAL-PUIG, ANTONIO J. Thematic Review Series: Adipocyte Biology. *Adipose Tissue Function and Plasticity Orchestrate Nutritional Adaptation*. *Journal Of Lipid Research*, V. 48, N. 6, P. 1253-1262, 2007.
- SOUZA, A. L.; OLIVEIRA, B. N.; REIS, G. A. L. *Obesidade, Resistência à Insulina e Receptor TLR4*. 2017. [Apresentado no Congresso Médico Acadêmico UniFOA, 2017 Maio 23-24; Volta Redonda, BR].

## Capítulo 19

# OFTALMOPATIA DE GRAVES: BASES ENDOCRINOLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS DA DOENÇA OCULAR AUTOIMUNE

**GUSTAVO WOLFGAN ALEXANDRE RODRIGUES<sup>1</sup>**  
**ANDRÉ FELIPE BORGES SIMPLÍCIO<sup>1</sup>**  
**CAIO HENRIQUE CARNEIRO DA CUNHA GUIMARÃES<sup>2</sup>**  
**MAYRON HENRIQUE ALVES DE SÁ DANTAS<sup>2</sup>**  
**GABRIELLE MACEDO CARVALHO<sup>2</sup>**  
**MATEUS LOPES MACÊDO<sup>2</sup>**  
**TAINÁ RUBEN DE SÁ ALBUQUERQUE BRAGA<sup>2</sup>**  
**CARLOS VICTOR SOUSA FONTES<sup>2</sup>**  
**ARTHUR DE VASCONCELOS EIGENHEER<sup>2</sup>**  
**DEILANY VITORIA BEZERRA DA SILVA<sup>2</sup>**  
**MARIA CLARA ARAÚJO ANDRADE<sup>2</sup>**  
**YOHANA DE CARVALHO LOPES<sup>2</sup>**  
**GUILHERME DE MORAES VÉRAS<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Unifacid
2. Discente – Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

*Palavras-chave:* Orbitopatia de graves; Resposta Imune; Endocrinologia

## INTRODUÇÃO

A Oftalmopatia de Graves (OG), também chamada de Orbitopatia de Graves, é uma condição autoimune inflamatória que impacta os anexos e órbitas dos olhos. Caracteriza-se por uma resposta imunológica anormal contra os antígenos compartilhados entre os tecidos orbitários e a tireoide, incluindo o receptor de TSH e a glicoproteína tireoidiana. Isso leva à perda de tolerância ao principal autoantígeno da doença, o receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSHr). Devido aos mecanismos fisiopatogênicos relacionados à desregulação autoimune de diferentes tipos de fibroblastos orbitários, a Oftalmopatia de Graves pode ser dividida em dois grupos. O subtipo 1, caracterizado predominantemente pelo aumento da gordura orbitária, o qual geralmente possui simetria e não tem efeito sobre motricidade ocular, nela a retração palpebral é o principal achado. Afeta principalmente mulheres jovens e tem uma evolução mais benigna. O subtipo 2 resulta no comprometimento da musculatura ocular extrínseca, podendo ser assimétrico entre as órbitas, apresenta diferentes níveis de inflamação orbitária e é considerado o subtipo mais grave, com risco de perda irreversível da visão devido à neuropatia óptica compressiva. Sua incidência é equitativa entre os sexos, com uma leve predominância em homens (FURTADO *et al.*, 2022).

A prevalência global de OG envolvendo todos os graus entre pacientes com hipertireoidismo de Graves está entre 25 e 40%, sendo mais comum nas mulheres e aumentando com a idade, cerca de 40 a 60 anos de idade, atingindo o pico na quinta e sexta décadas de vida. Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com DG desenvolvem OG, que se caracteriza por lacrimejamento, proptose, edema periorbital e diplopia (BARTALENA *et al.*, 2021; FALLAHI

*et al.*, 2021). Há uma forte correlação temporal entre o surgimento do hipertireoidismo de Graves e o início da Orbitopatia de Graves (OG), uma vez que em cerca de 85% dos casos, a OG se manifesta dentro de 18 meses antes ou depois do início do hipertireoidismo. Portanto, mesmo na ausência de anormalidades tireoidianas, o diagnóstico de OG não pode ser descartado, pois o hipertireoidismo pode surgir muito tempo após o desenvolvimento da OG (BARTALENA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022).

A causa da Orbitopatia de Graves envolve influências genéticas, ambientais e hormonais que podem afetar a evolução e a manifestação da condição. Os fatores genéticos são os mesmos envolvidos na Doença de Graves, já que a OG é a principal manifestação dessa doença. A predisposição hereditária e a correlação com específicos antígenos do sistema HLA (antígeno leucocitário humano), também conhecido como MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade), como o HLA-DR3 e o HLA-B8, podem aumentar a probabilidade de desenvolver a condição, esses fatores genéticos indicam uma influência hereditária e uma associação com determinados marcadores genéticos. Dentre os elementos ambientais, o tabagismo é um dos mais destacados, pois ele contém substâncias que promovem a inflamação e o estresse oxidativo nos tecidos orbitários, contribuindo para o aumento do risco de desenvolvimento da doença e exacerbando sua gravidade. Por outro lado, um desequilíbrio nos níveis de hormônios tireoidianos, como o T3 e o T4, em relação ao hormônio estimulador da tireoide (TSH), pode afetar a regulação da expressão dos receptores de TSH nos tecidos orbitários possuindo a possibilidade de desencadear uma resposta inflamatória e autoimune nos tecidos oculares, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão da Oftalmopatia de Graves (RIBEIRO *et al.*, 2023).

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada em maio de 2024, com o objetivo de buscar maior aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado. Para tal, a busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico, com o descritor Graves *Ophthalmopathy*.

Os critérios de inclusão foram: obras publicadas no período entre os anos 2019 à 2024, nos idiomas português e inglês, disponibilizadas na íntegra. Desta busca foram encontrados artigos, que foram submetidos ao filtro de "ordem de relevância" para a pré-seleção dos 100 primeiros. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos publicados anteriormente ao ano 2019 e obras que não atendiam ao objetivo deste estudo. Após o uso dos critérios de seleção restaram 14 obras que foram lidas minuciosamente para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando fisiopatologia da Oftalmopatia de Graves, sinais, complicações associadas, diagnóstico e classificação.

Além disso, foram utilizados trabalhos científicos referenciados naqueles encontrados por meio das bases de dados citadas anteriormente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia da Oftalmopatia de Graves

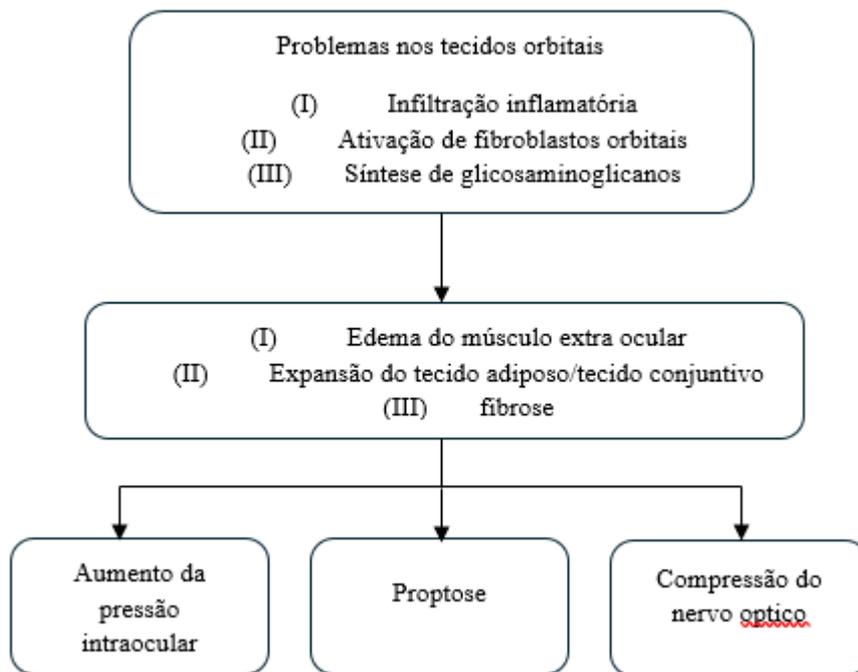
A Oftalmopatia de Graves (OG) surge da interação complexa entre fatores genéticos e

ambientais que desencadeiam uma resposta autoimune direcionada contra a glândula tireoide. Ocorre a perda de tolerância ao autoantígeno do receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSHr). Os autoanticorpos produzidos, conhecidos como TRab, podem ser estimulatórios ou inibitórios, resultando em hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente (BOGUSŁAWSKA *et al.*, 2022; GILBERT, 2017).

Na tireoide, os linfócitos T são ativados após a apresentação de peptídeos do TSHR, levando à produção de autoanticorpos que atacam os receptores de tireotropina. Essa disfunção imunológica leva ao hipertireoidismo característico da doença de Graves, resultando em níveis elevados de hormônios tireoidianos (HTs) e redução dos níveis de TSH (BOGUSŁAWSKA *et al.*, 2022).

Além disso, na OG, ocorre uma resposta autoimune celular que afeta a órbita, com a infiltração de linfócitos B e T ativados. Os fibroblastos orbitários, que expressam o TSHr, são os principais alvos antigênicos. Isso desencadeia uma cascata inflamatória complexa, resultando na expansão do tecido adiposo e/ou muscular da órbita, caracterizando os sintomas oculares associados à OG como exoftalmia, edema palpebral, injeção conjuntival, diplopia, diminuição da acuidade visual, dor ocular, sensibilidade à luz (fotofobia) e a restrição dos movimentos oculares (**Figura 19.1**)(FURTADO *et al.*, 2022).

Figura 19.1 Patogênese das alterações edematosas-infiltrativas



**Legenda:** A infiltração inflamatória nos tecidos periorbitais e a atividade dos fibroblastos orbitais levam à expansão e remodelação dos tecidos. O aumento da pressão intraocular dentro da órbita óssea inflexível resulta em proptose e pode contribuir para o desenvolvimento da compressão do nervo óptico

### Sinais e Complicações Associadas

A Oftalmopatia de Graves possui alguns sinais clássicos que ocorrem frequentemente com os afetados. Primeiramente, tem-se retração palpebral superior (sinal de Dalrymple), o achado mais comum, já que se encontra em 90% dos casos, decorrido pela hipertrofia do músculo de Muller e a fibrose que acontece entre a aponeurose do músculo elevador da pálpebra superior (AMEPS), que é uma estrutura fibrosa fina e plana que se estende da borda orbital para a pele da pálpebra superior. Ainda nesse achado pode-se observar o fenômeno de “lid lag” (sinal de Von Graefe), que significa a diminuição da amplitude da pálpebra superior ao olhar para baixo (FURTADO *et al.*, 2022). Como segundo achado mais comum tem-se a exoftalmia, retração palpebral superior (sinal de Dalrymple), proptose uni ou bilateral, estrabismo restritivo e, em menor número de casos,

neuropatia óptica e perda visual. Na fase ativa da doença, há sinais e sintomas relacionados à inflamação, tais como dor retrobulbar espontânea e durante a movimentação ocular, edema palpebral e conjuntival, edema de carúncula e hiperemia bulbar e palpebral. Esses parâmetros que retratam a atividade inflamatória da doença são quantificados por meio do escore de atividade clínica (CAS) e são critérios para administração de terapia anti-inflamatória e imunossupressão sistêmica.

### Diagnóstico e Classificação

No diagnóstico preciso desta condição está a habilidade de discernir os sinais clínicos distintos e complementar essa observação com uma avaliação laboratorial. O diagnóstico clínico da orbitopatia de Graves (OG) é estabelecido com base em uma avaliação dos sintomas e sinais oftalmológicos característicos. Na OG,

os sinais refletem a complexidade dessa condição oftalmológica.

Começando pelas mudanças na superfície ocular, os olhos se tornam zonas de irritação persistente e uma sensação constante de corpo estranho, resultado do ressecamento por fibrose da glândula lacrimal devido ao acometimento inflamatório e posterior destruição dos ácinos com redução da secreção lacrimal, e consequente desepitelização corneconjuntival que envolve os tecidos até a fissura palpebral e, em casos mais graves, pode ocorrer a ulceração desse tecido e ocasionar a perfuração ocular (RODRIGUES *et al.*, 2015).

A restrição de motilidade é uma manifestação desse distúrbio ocular, onde os movimentos oculares são comprometidos. Tarefas simples, como olhar para cima, para baixo ou para os lados, se tornam complexas devido ao aumento do volume muscular e à fibrose que limita os movimentos normais dos olhos. Isso ocorre devido ao processo de aumento da permeabilidade vascular ocasionada pelo processo inflamatório imunológico, que ocasiona em edema com acometimento das fibras musculares. Quando a inflamação do músculo se torna crônica, pode levar a fibrose e a substituição do tecido muscular por tecido adiposo (MOREIRAS, 2003).

A protrusão do olho, conhecida como exoftalmia, é uma característica visualmente marcante da orbitopatia de Graves. Os olhos, em uma posição proeminente além das órbitas normais, afetam não apenas a função visual como também causam desconforto estético, que é o que normalmente leva o paciente a buscar atendimento médico. A proptose ocorre devido a disputa pelo espaço orbitário, ocasionado pelo aumento do volume do tecido adiposo, músculo extraoculares e da glândula lacrimal, essa se tornando palpável, móvel, de consistência firme e indolor à pressão (RODRIGUES *et al.*, 2015)

Por fim, a retração palpebral é um dos sinais mais distintivos da orbitopatia de Graves, manifestando-se tanto nas pálpebras superiores quanto nas inferiores. No entanto, é na pálpebra superior que esse fenômeno se torna mais evidente e preocupante para o paciente. A retração palpebral superior resulta de uma combinação de fatores, incluindo o aumento anormal da rigidez, de forma simpática, do músculo de Müller e fibrose com aderências nos afastadores palpebrais (MOREIRAS, 2003).

No entanto, para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade da orbitopatia de Graves, são necessários exames laboratoriais específicos, bem como a avaliação da função tireoidiana desempenha um papel central nesse processo. Testes que medem os níveis de hormônios tireoidianos, como o TSH, T4 livre e T3, oferecem subsídios sobre a atividade tireoidiana subjacente. Além disso, a detecção de autoanticorpos relacionados à doença, como o anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anticorpo anti-receptores de TSH (TRAb), ajuda a confirmar o componente autoimune da orbitopatia (KAHALY, 2020).

Os três tipos de exames de imagem - ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)- desempenham papéis complementares na avaliação da orbitopatia de Graves (OG). A tomografia computadorizada oferece uma visão mais detalhada das estruturas orbitais, permitindo a análise das diferentes densidades dos tecidos.

A tomografia computadorizada (TC) permite a visualização direta do aumento do tecido adiposo orbitário, espessamento dos músculos extrínsecos oculares e compressão do nervo óptico. A tomografia computadorizada oferece uma visão mais detalhada das estruturas orbitais, permitindo a análise das diferentes densidades dos tecidos. Além disso, a TC pode ser

essencial para planejar procedimentos cirúrgicos descompressivos, fornecendo informações precisas sobre a anatomia orbital (ANDRADE, 2022). Esses achados radiológicos ajudam a definir a extensão da doença e orientam o plano de tratamento.

A classificação *Clinical Activity Score* (CAS) foi desenvolvida por Mourits *et al.* (1989) como uma ferramenta para distinguir entre doença ativa e inativa na orbitopatia de Graves (OG), ao detectar sinais e sintomas inflamatórios, sendo eles: dor ocular espontânea, dor ocular à movimentação, hiperemia, eritema palpebral, hiperemia conjuntival, edema palpebral, quemose, inflamação caruncular ou da prega

semilunar, redução da motilidade ocular igual ou maior à 8°, redução da acuidade visual em uma linha do gráfico de Snellen e aumento da proptose em 2mm. Cada critério recebe um ponto na classificação CAS. Se o escore CAS for inferior a 3, a doença é considerada inativa; se for igual ou superior a 3, a OG é classificada como ativa após a primeira avaliação dos sete critérios iniciais. Nas avaliações subsequentes, os critérios de 8 a 10 estimam a evolução clínica, sendo considerada OG ativa se o CAS for igual ou superior a 4 pontos (**Tabela 19.1**)(BARTALENA *et al.*, 2021).

**Tabela 19.1** Adaptação Escore de atividade clínica (CAS) da Orbitopatia de Graves (Barrio-Barrio *et al.*, 2015)

Critério	Sinal ou Sintoma
<b>Avaliação inicial (SCORE 1 – 7)</b>	
1	Dor ou pressão retrobulbar nas últimas 4 semanas.
2	Dor à movimentação ocular nas últimas 4 semanas.
3	Rubor palpebral.
4	Rubor da conjuntiva.
5	Edema palpebral.
6	Quemose.
7	Aumento das carúnculas.
<b>Avaliação seguinte (SCORE 8 – 10)</b>	
8	Aumento da proptose maior que 2 milímetros em um período de 1 a 3 meses.
9	Diminuição da movimentação ocular em qualquer direção em um período de 3 meses.
10	Diminuição da acuidade visual em um período de 3 meses.

Já de acordo com o critério da EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*), a OG também é classificada em três categorias principais: leve, moderada a grave e muito grave.

A OG leve é caracterizada pelo impacto mínimo na vida diária dos pacientes. Os sinais associados a essa categoria incluem retração leve da pálpebra inferior, comprometimento leve dos tecidos moles ao redor dos olhos, exoftalmia (protrusão dos olhos) abaixo de 3 mm acima do normal para a raça e gênero do paciente, diplopia (visão dupla) intermitente ou não, e exposição corneana que responde bem ao uso

de lubrificantes. A OG moderada a grave apresenta um impacto mais significativo na vida diária. Os pacientes nessa categoria apresentam dois ou mais sinais, como retração mais acentuada da pálpebra inferior, envolvimento moderado a grave dos tecidos moles ao redor dos olhos, exoftalmia acima de 3 mm acima do normal para a raça e gênero do paciente, diplopia intermitente ou constante. Já a OG muito grave é a forma mais severa da doença e representa um risco significativo para a visão. Nessa categoria, os pacientes podem apresentar neuropatia óptica, que é uma complicação grave associada

ada à compressão do nervo óptico, além de exposição corneana grave que pode levar à perda

de visão se não tratada imediatamente (**Tabela 19.2**) (BARRIO-BARRIO *et al.*, 2015).

**Tabela 19.2** Adaptação da classificação EUGOGO da Orbitopatia de Graves (Barrio-Barrio *et al.*, 2015)

OG Leve	Apresentam retração palpebral menor que 2mm, comprometimento leve dos tecidos moles, exoftalmia inferior a 3mm acima do normal para a raça e gênero, diplopia intermitente ou não e exposição corneana que responde bem ao uso de lubrificantes.
OG Moderada a Grave	Observa-se retração palpebral superior ou igual a 2mm, envolvimento moderado ou grave das partes moles ao redor dos olhos, ou exoftalmia superior ou igual a 3mm acima do normal para a raça e gênero do paciente, além de diplopia inconstante ou constante.
OG Muito Grave	Presença de neuropatia óptica, uma complicação grave caracterizada pela compressão do nervo óptico, além de uma exposição corneana severa com risco de perda da visão.

Embora a fase ativa da OG geralmente seja autolimitada, o tratamento é indicado principalmente quando há risco de perda visual. Portanto, a classificação da gravidade da OG de acordo com o critério da EUGOGO é crucial para determinar o manejo e a intervenção adequados para cada paciente.

## CONCLUSÃO

Em síntese, a oftalmopatia de Graves é uma condição oftalmológica marcada por uma variedade de sinais clínicos que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, como a retração palpebral superior (sinal de Dalrymple) e a exoftalmia, sendo os achados mais comuns, resultantes do aumento do volume muscular, fibrose e compressão dos tecidos orbitários, seguidos por uma série de sintomas e sinais, como dor retrobulbar, edema palpebral e conjuntival, hiperemia bulbar e palpebral.

O diagnóstico preciso da OG envolve uma avaliação clínica criteriosa, complementada por

exames laboratoriais específicos, como a avaliação da função tireoidiana e a detecção de autoanticorpos relacionados à doença. Os exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, merecem destaque na avaliação da extensão da doença e no planejamento do tratamento, produzindo informações detalhadas sobre a anatomia orbital.

A classificação da gravidade da OG, seja pelo *Clinical Activity Score* (CAS) ou pelo critério da EUGOGO, é fundamental para orientar o manejo e a intervenção terapêutica adequadamente, a qual em geral é indicada para evitar complicações graves, como neuropatia óptica e perda visual, especialmente em casos de OG moderada a muito grave.

A partir do exposto, revela-se a importância da abordagem multidisciplinar no diagnóstico e tratamento da oftalmopatia de Graves, visando não apenas o alívio dos sintomas, mas também a preservação da função visual e a promoção de qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, ALISSON LIMA. Avaliação da orbitopatia de graves por tomografia de coerência óptica. Orientadora: Eliane Chaves Jorge. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

ANDRADE, L. M. C., ALVES, J. S. O. P., OLIVEIRA, G. DA S., TEIXEIRA, P. P., VIEIRA, R. P. F., & SIQUEIRA, E. C. DE. Uma análise da doença e Oftalmopatia de Graves. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 24, e15810. 2024. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e15810.2024>.

BARRIO-BARRIO, J., SABATER, A. L., BONET-FARRIOL, E., VELÁZQUEZ-VILLORIA, Á., & GALOFRÉ, J. C. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. In *Journal of Ophthalmology*, v. 2015, e249125, 2015. Hindawi Publishing Corporation. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/249125>.

BARTALENA, L., KAHALY, G. J., BALDESCHI, L., DAYAN, C. M., ECKSTEIN, A., MARCOCCI, C., MARINÒ, M., VAIDYA, B., WIERSINGA, W. M., AYVAZ, G., KONUK, O., CIRIC, J., BELESLIN, B., BOSCHI, A., BURLACU, M. C., MORRIS, D., LE MOLI, R., MARINO, A., MCKEE, J., BARETIC, M. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, v. 185, n.4, p. G43-G67, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>.

BOGUSŁAWSKA, J., GODLEWSKA, M., GAJDA, E., & PIEKIELKO-WITKOWSKA, A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. In *European Thyroid Journal*, v. 11, n.1, e210024, 2022. BioScientifica Ltd. DOI: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0024>.

FALLAHI, P., FERRARI, S. M., ELIA, G., RAGUSA, F., PAPARO, S. R., PATRIZIO, A., CAMASTRA, S., MICCOLI, M., CAVALLINI, G., BENVENGA, S., & ANTONELLI, A. Cytokines as Targets of Novel Therapies for Graves' Ophthalmopathy. In *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, e654473, 2021. Frontiers Media S.A. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.654473>.

FURTADO, J. M., DE OLIVEIRA, Í. P., VIEIRA, B. R., MARCUSSO, B. M. G., FARIAS, J. M., SOTO PELINSON, A. F. T., DE ALMEIDA CUNHA, B. S., OLIVEIRA, F. R., CRUZ, A. A. V., & ROCHA, E. M. Ocular manifestations of systemic diseases: uveitis, graves ophthalmopathy and Sjögren's syndrome. *Medicina (Brazil)*, v. 55, n. 2, p. e-186279, 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.186279>.

GILBERT J. Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clinical medicine (London, England)*, v. 17, n. 3, p. 274-277, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>.

KAHALY, G. J. Management of graves thyroidal and extrathyroidal disease: An update. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, n. 12, p. 3704-3720, 2020. Endocrine Society. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>.

ŁACHETA, D., MIŚKIEWICZ, P., GŁUSZKO, A., NOWICKA, G., STRUGA, M., KANTOR, I., POŚLEDNIK, K. B., MIRZA, S., & SZCZEPAŃSKI, M. J. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. In *BioMed Research International*, v. 2019, e7453260, 2019. Hindawi Limited. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7453260>.

LI, X., LI, S., FAN, W., ROKOHL, A. C., JU, S., JU, X., GUO, Y., & HEINDL, L. M. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. In *International Ophthalmology*, v. 43, n. 4, p. 1437-1449, 2023. Springer Science and Business Media B.V. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02537-6>.

MOREIRAS, JVP, BOCKOS, JEC, & PRADA SÁNCHEZ, MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, v. 78, n. 8, p. 407-431, 2003. DOI: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912003000800004&lng=es&tlng=](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003000800004&lng=es&tlng=).

PH MOURITS, L KOORNEEF, W, M., WIERSINGA, M F PRUMMEL, A BERGHOUT, AND, M., & GAAG, D. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. In *British Journal of Ophthalmology*, v. 73, n. 8, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>.

RIBEIRO, G. G., MAIA, P. H. F., AYRES, S. E. F., CRUZ, L. P. DE S., & LOPES, S. A. Doença de Graves: Avaliação Endocrinológica e Manifestações Oftalmológicas. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 9, p. 887-900, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i9.11239>.

RODRIGUES, F. M., DA FONSECA JUNIOR, N. L., REHDER, J. R. C. L., FERNANDEZ, C. L., & SUGANO, D. M. Atypical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 74, n. 4, p. 244-247, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20150050>.

STIEBEL-KALISH, H., ROBENSHTOK, E., HASANREISOGLU, M., EZRACHI, D., SHIMON, I., & LEIBOVICI, L. Treatment modalities for graves' ophthalmopathy: Systematic review and metaanalysis. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 94, n. 8, p. 2708-2716, 2009. Endocrine Society. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0376>.

TAYLOR, P. N., ZHANG, L., LEE, R. W. J., MULLER, I., EZRA, D. G., DAYAN, C. M., KAHALY, G. J., & LUDGATE, M. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. In *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 2, p. 104-116, 2020. Nature Research. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0305-4>.

UCHÔA, J. P. M., SILVA, A. DE P., MARCOS, C. V. S., NASCIMENTO, F. H., CÂNDIDO, L. O., VIANNA, M. F., PEREIRA, N. C., PINTO, R. T., & SERRA, T. C. S. Doença de graves – aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico / Graves disease – epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 34257-34268, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-105>.

WANG, Y., MA, X. M., WANG, X., SUN, X., WANG, L. J., LI, X. Q., LIU, X. Y., & YU, H. S. Emerging Insights Into the Role of Epigenetics and Gut Microbiome in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. In *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, e788535, 2022. Frontiers Media S.A. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.788535>.

## Capítulo 20

# CARACTERIZAÇÃO DOS CÂNCERES RELACIONADOS A PROBLEMAS DE TIREÓIDE

**GUSTAVO WOLFGAN ALEXANDRE RODRIGUES<sup>1</sup>**  
**ANDRÉ FELIPE BORGES SIMPLÍCIO<sup>1</sup>**  
**CAIO HENRIQUE CARNEIRO DA CUNHA GUIMARÃES<sup>2</sup>**  
**MAYRON HENRIQUE ALVES DE SÁ DANTAS<sup>2</sup>**  
**GABRIELLE MACEDO CARVALHO<sup>2</sup>**  
**MATEUS LOPES MACÊDO<sup>2</sup>**  
**TAINÁ RUBEN DE SÁ ALBUQUERQUE BRAGA<sup>2</sup>**  
**CARLOS VICTOR SOUSA FONTES<sup>2</sup>**  
**ARTHUR DE VASCONCELOS EIGENHEER<sup>2</sup>**  
**DEILANY VITORIA BEZERRA DA SILVA<sup>2</sup>**  
**MARIA CLARA ARAÚJO ANDRADE<sup>2</sup>**  
**YOHANA DE CARVALHO LOPES<sup>2</sup>**  
**GUILHERME DE MORAES VÉRAS<sup>2</sup>**

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Unifacid
2. Discente – Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

*Palavras-chave: Câncer; Tireóide*

## INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o mais comum dentro da endocrinologia, e a sua crescente incidência tem despertado interesse devido a avanços na detecção precoce e compreensão de sua fisiopatologia (LAHA *et al* 2020). Este tipo de câncer abrange uma variedade de subtipos, sendo os carcinomas papilífero e folicular os mais prevalentes, enquanto os carcinomas medulares e anaplásicos são menos comuns, porém mais agressivos (BALL *et al* 2022). Paralelamente, estudos têm investigado possíveis associações entre disfunções tireoidianas prévias, como doenças autoimunes da tireoide, bócio multinodular e hipertireoidismo, e o subsequente desenvolvimento de câncer de tireoide. Compreender essa relação é crucial para estratégias de diagnóstico precoce, estratificação de risco e desenvolvimento de medidas preventivas eficazes (KITAHARA, 2016). Nesse contexto, esta revisão narrativa se propõe a examinar e descrever a literatura atual sobre câncer relacionado a problemas de tireoide, explorando possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes, fatores de risco associados e implicações clínicas relevantes. Serão abordados estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e revisões sistemáticas, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre esse tema em constante evolução.

## MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão narrativa realizada entre abril e maio de 2024, através da análise de artigos e dados encontrados no Pub-Med, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério Público (BVS) os descritores utilizados foram: Câncer de Tireoide. Desse modo, foram encontrados 60 artigos sobre o tema, que foram revisados mediante os critérios estabelecidos.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados no período de 2014 a 2024 que estavam associados ao tema proposto, nos idiomas inglês e português, estudos do tipo ensaio clínico, revisão, meta-análise e teste controlado, que estivessem disponibilizados de forma completa. Já como forma de exclusão foi utilizado os seguintes critérios: artigos incompletos, que apresentassem fuga do tema, duplicados, resumos e que não atendiam aos demais critérios de inclusão como data e idiomas.

Seguido da avaliação perante os critérios adotados, restaram 24 artigos que foram submetidos à análise para a coleta de dados e qualificação. Os achados foram expostos de maneira descritiva, organizados em grupos temáticos que discutiam diferentes subtópicos e pontos mencionados na análise.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia e Etiologia

Evidenciam-se nas bases bibliográficas que os tumores na tireoide são os mais comuns dentro das mazelas da endocrinologia. Dentre os tumores de tireoide, os três tipos histológicos mais comuns do câncer de tireoide são o carcinoma papilar de tireoide, carcinoma folicular de tireoide e carcinoma medular de tireoide. Os primeiros correspondem aos mais recorrentes com cerca de 90% das neoplasias malignas da glândula e são denominados de carcinomas diferenciados da tireoide. Nesse sentido, a fisiopatologia desses tumores devem ser abordados. Os tumores da tireoide podem surgir de diferentes células da glândula tireoide e têm diversas origens e características. A fisiopatologia desses tumores pode variar dependendo do tipo específico do tumor (MAIA *et al.*, 2014).

O carcinoma papilar de tireoide apresenta-se como o responsável pela maioria dos casos de tumores malignos no Brasil. Sua fisiopatolo-

gia pode envolver mutações genéticas relacionadas ao gene BRAF ou a reorganização do gene RET-PTC, com consequente crescimento acelerado e desordenado das células epiteliais foliculares da tireoide.

O CDT - carcinoma diferenciado de tireoide - também se relaciona, em cerca de 5% dos casos, à herança familiar, dessa forma os casos familiares podem ser separados em dois grupos clínico-patológicos. O primeiro, coletivamente chamado de PTC Familiar, necessita de dois ou mais indivíduos afetados da mesma família, com tumores com ou sem associação ao bócio multinodular e ao carcinoma papilar de células renais. O segundo grupo se caracteriza por tumores diferenciados de tireoide como um componente menor de determinadas síndromes genéticas hereditárias como a Síndrome de Cowden, Síndrome de Werner, Complexo de Carney. Polipose adenomatosa familiar, entre outras. Os casos com correlação hereditária tem se mostrado com padrão mais agressivo quando comparado aos casos esporádicos, com padrão de maiores taxas de tumores multicêntricos, invasão extratireoidiana, metástases linfonodais e menores taxas de sobrevida (BLOM *et al.*, 2014).

O Carcinoma folicular de tireoide corresponde a 15 a 25% das neoplasias da tireoide, tendo seu padrão de incidência mais acentuado em áreas com deficiência de iodo e bócio endêmico. Comumente possui um comportamento agressivo quando comparado ao carcinoma papilar, com tendência à disseminação hematogênica para ossos pulmões, fígado e cérebro. Sua patogênese ainda não está completamente estabelecida, porém alguns eventos celulares e moleculares podem desencadear a transformação de malignidade dessas células. A patogênese do carcinoma folicular de tireoide associada às alterações genéticas a mais comuns é a mutação no gene PAX8-PPAR $\gamma$ , que é encontrada em

uma proporção significativa de casos. Essa mutação resulta na fusão dos genes PAX8 e PPAR $\gamma$ , levando à ativação anormal de vias de sinalização que promovem o crescimento celular descontrolado. Além desta, ao longo do desenvolvimento do carcinoma folicular da tireoide, as células cancerígenas frequentemente expressam marcadores moleculares característicos, como galectina-3, HBME-1 e CK19. A detecção desses marcadores pode ser útil no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas da tireoide (MORAES, *et al.* 2016).

O carcinoma medular de tireoide (CMT) deriva-se das células parafoliculares ou células C da tireoide e pode representar até 3-4% das neoplasias malignas da glândula tireoide. O carcinoma medular manifesta-se na forma esporádica ou hereditária (20-25%). Na forma familiar, é um dos componentes da síndrome genética neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2), sendo a forma mais comum desta síndrome a NEM 2A, que se caracteriza pela presença de CMT (95%), feocromocitoma (50%) e hiperparatireoidismo (20%). A NEM 2B inclui, além do CMT (90%), a presença de feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%), habitus marfanoide (65%) e anormalidades oculares (nervos da córnea espessados, conjuntivite seca e incapacidade de chorar com lágrimas) (MAIA *et al.* 2014).

### **Diagnósticos**

O diagnóstico precoce dos cânceres relacionados a problemas de tireoide é essencial para um tratamento eficaz e melhores resultados clínicos. Desse modo, exames de imagem são fundamentais no diagnóstico inicial. Dentre eles, a ultrassonografia é muito utilizada de forma primária devido à sua capacidade de visualizar com precisão nódulos tireoidianos, determinar suas características morfológicas e identificar

anormalidades, como microcalcificações e vascularização anômala. A cintilografia de tireoide com iodo radioativo (I-131) é outra ferramenta valiosa, especialmente no diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide, avaliando captação de iodo e a detecção de metástases (DING *et al.* 2024).

Além dos exames de imagem, os exames laboratoriais desempenham um papel importante no diagnóstico e monitoramento dos cânceres de tireoide. A dosagem dos níveis séricos de hormônios tireoidianos como: TSH, tiroxina e triiodotironina, avalia o funcionamento da tireoide e auxiliar na análise da função tireoidiana em pacientes com suspeita de CA. Outrossim, a determinação dos marcadores tumorais, como a tireoglobulina e a calcitonina, pode ser útil no acompanhamento de pacientes após tratamento cirúrgico ou terapia com iodo radioativo (MAIA *et al.* 2014).

A confirmação diagnóstica definitiva do câncer de tireoide geralmente é obtida por meio de biópsia guiada por ultrassonografia, que permite a coleta de amostras teciduais para análise histopatológica. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é o método de escolha para a avaliação citológica de nódulos tireoidianos suspeitos, fornecendo informações cruciais sobre a

natureza benigna ou maligna do tecido. A classificação citológica de Bethesda é frequentemente utilizada para padronizar os resultados da PAAF e orientar a conduta clínica (TAO *et al.* 2021).

## CONCLUSÃO

Com base na revisão narrativa realizada sobre cânceres relacionados a problemas de tireoide, é evidente que o diagnóstico precoce e preciso desempenhar um papel crucial no manejo dessas neoplasias. A combinação de exames de imagem, exames laboratoriais e biópsia proporciona uma abordagem multidisciplinar essencial para a identificação e caracterização adequada das lesões tireoidianas, permitindo a seleção do melhor plano de tratamento para cada paciente. No entanto, ainda há desafios a serem superados, como a identificação de marcadores mais sensíveis e específicos para o diagnóstico e monitoramento desses cânceres. Portanto, são necessários mais estudos para aprimorar nossos métodos de detecção e a compreensão dos mecanismos subjacentes, visando melhorar ainda mais os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AWNY, S.; ABDALLAH, A.; METWALLY, I.H.; ABDELWAHAB, K.; ZUHDY, M.; HAMDY, O.; FAREED, A.M.; ATALLAH, K. Impact of age on central lymph nodes involvement in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer*. v. 24, n. 1, p. 423, 2024. DOI: 10.1186/s12885-024-12198-6. PMID: 38580902; PMCID: PMC10998331.

BLOM, C. B.; PROLLA, P. A. Papel da mutação germinativa TP53 p. R337H no cancer papilar de tireóide. 2014.

BORGES, A. K. M.; *et al.* Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. v. 29, p. e2019503, 2020. DOI: 10.5123/S1679-49742020000100013.

DING, Y.; PENG, Y.; ZHANG, J.; PAN, X.; HUANG, X.; ZHANG, C.Q. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. v. 103, n. 15, p. e37768, 2024. DOI: 10.1097/MD.00000000000037768. PMID: 38608080; PMCID: PMC11018218.

DOMINGUES, G. A. B.; *et al.* The impact of the genetic background in a patient with papillary thyroid cancer and familial adenomatous polyposis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. v. 66, p. 112-117, 2022. DOI: 10.20945/2359-3997000000294.

ELBASAN, O.; YAVUZ, D. G. Effects of concomitant obesity and diabetes on the aggressiveness and outcomes of differentiated thyroid cancer patients. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. v. 65, p. 455-461, 2021. DOI: 10.20945/2359-3997000000294.

FARIAS, E. C.; HOFF, A. O. Valuable insights from real-life experiences of advanced thyroid cancer treatment with sorafenib in Latin America. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. v. 65, p. 401-403, 2021. DOI: 10.20945/2359-3997000000294.

FUZIWARA, C.S.; NICOLA, J.P.; GERALDO, M.V. Editorial: New molecular pathways in thyroid cancer and pathophysiology: role of coding and noncoding genes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 15, p. 1404305, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1404305. PMID: 38645428; PMCID: PMC11026671.

GALLEGOS-HERNÁNDEZ, J.F. Aspectos fundamentales del nódulo tiroideo y el cáncer bien diferenciado de tiroides para los médicos general y familiar. *Gac Med Mex*. v. 155, n. 6, p. 619-623, 2019. DOI: 10.24875/GMM.19005072.

HADDAD, R.I.; BISCHOFF, L.; BALL, D.; *et al.* Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. v. 20, n. 8, p. 925-951, 2022. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040.

KITAHARA, C.M.; SOSA, J.A. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. v. 12, n. 11, p. 646-653, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.110.

KWON, Y.J.; LEE, H.S.; KANG, S.W.; LEE, J.W. Association between Consumption of Iodine-Rich Foods and Thyroid Cancer Prevalence: Findings from a Large Population-Based Study. *Nutrients*. v. 16, n. 7, p. 1041, 2024. DOI: 10.3390/nu16071041. PMID: 38613074; PMCID: PMC11013877.

LAHA, D.; NILUBOL, N.; BOUFRAQECH, M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 11, p. 82, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00082.

MAIA, A. L.; *et al.* Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. v. 58, p. 667-700, 2014. DOI: 10.1590/0004-2730000002661.

MALEKI, Z.; HASSANZADEH, J.; GHAEM, H. Correlation between socioeconomic indices and epidemiological indices of thyroid cancer from 1990 to 2019 year: a global ecologic study. *BMC Cancer*. v. 24, n. 1, p. 467, 2024. DOI: 10.1186/s12885-024-12176-y. PMID: 38622568; PMCID: PMC11017482.

MEDINA-ORNELAS, S.; GARCÍA-PÉREZ, F.; GRANADOS-GARCÍA, M. Impacto de la medicina nuclear en el diagnóstico y tratamiento do câncer diferenciado de tiroides. *Gac Med Mex*. v. 154, n. 4, p. 509-519, 2018. DOI: 10.24875/GMM.18003206.

MORAES, R. E. C. Atualização em carcinoma folicular de tireoide. *Revista de Patologia do Tocantins*. v. 3, n. 4, p. 56-70, 2016. DOI: 10.22350/23596475.2020v3n4p56.

NOBRE, G. M.; *et al.* Pregnancy has no significant impact on the prognosis of differentiated thyroid cancer. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. v. 65, n. 6, p. 768-777, 2021. DOI: 10.20945/2359-3997000000294.

QIU, R.; LIN, H.; JIANG, H.; SHEN, J.; HE, J.; FU, J. Association of major depression, schizophrenia and bipolar disorder with thyroid cancer: a bidirectional two-sample mendelian randomized study. *BMC Psychiatry*. v. 24, n. 1, p. 261, 2024. DOI: 10.1186/s12888-024-05682-7. PMID: 38594691; PMCID: PMC11003083.

ROCHA, R. M.; *et al.* Carcinoma bem diferenciado de tireoide: perfil epidemiológico, resultados cirúrgicos e resposta oncológica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. v. 45, p. e1934, 2018. DOI: 10.1590/0100-69912018004014.

TAO, W.; *et al.* Computed tomography versus ultrasound/fine needle aspiration biopsy in differential diagnosis of thyroid nodules: a retrospective analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. v. 87, p. 402-409, 2021. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.02.004.

TREISTMAN, N.; *et al.* Prognostic factors in patients with advanced differentiated thyroid cancer treated with multi-kinase inhibitors—a single Brazilian center experience. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. v. 65, p. 411-420, 2021. DOI: 10.20945/2359-3997000000294.

WANG, F.; ZHAO, D.; XU, W. Y.; LIU, Y.; SUN, H.; LU, S.; JI, Y.; JIANG, J.; CHEN, Y.; HE, Q.; GONG, C.; LIU, R.; SU, Z.; DONG, Y.; YAN, Z.; LIU, L. Blood leukocytes as a non-invasive diagnostic tool for thyroid nodules: a prospective cohort study. *BMC Med*. v. 22, n. 1, p. 147, 2024. DOI: 10.1186/s12916-024-03368-1. PMID: 38561764; PMCID: PMC10986011.

ZHAO, Q.; CHEN, M.; FU, L.; YANG, Y.; ZHAN, Y. Assessing and projecting the global burden of thyroid cancer, 1990-2030: Analysis of the Global Burden of Disease Study. *J Glob Health*. v. 14, p. 04090, 2024. DOI: 10.7189/jogh.14.04090. PMID: 38577809; PMCID: PMC1099574.

## Capítulo 21

# SÍNDROME DE KLINEFELTER: UM RELATO DE CASO

**ANNA BEATRIZ DE JESUS<sup>1</sup>**  
**CAROLINE FERRARI BARBIERI<sup>2</sup>**  
**CAROLINE STRINGARI<sup>1</sup>**  
**CECILIA HALMENSCHLAGER<sup>1</sup>**  
**EMANUELE PERON<sup>1</sup>**  
**FERNANDA MELCHIORETTO FERREIRA<sup>1</sup>**  
**GABRIELA SPENGLER GOMES<sup>1</sup>**  
**HELOISA STRINGARI<sup>1</sup>**  
**IZABELA DUTRA<sup>1</sup>**  
**LAURA MONTEIRO<sup>1</sup>**  
**OTÁVIO ZILIO SCARIOTI<sup>1</sup>**  
**JOANA ARALDI GIACOMIN<sup>1</sup>**  
**JOÃO VINICIUS HELLESHEIM<sup>1</sup>**  
**MARCOS ANTONIO CARDOSO<sup>1</sup>**  
**MARIA EDUARDA CENSI<sup>1</sup>**

1. Discente - Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina
2. Docente - Departamento de Endocrinologia da Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.

*Palavras-chave:* Síndrome de Klinefelter

## INTRODUÇÃO

### Relato de Caso

Paciente masculino, 42 anos, com obesidade grau 3, procura o ambulatório de Endocrinologia com desejo de realizar cirurgia bariátrica.

Como comorbidades, apresentava hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2 e arritmia cardíaca (fibrilação atrial).

Durante a anamnese, relata já usou testosterona por alguns períodos, desde a infância até alguns anos atrás. Relata que era necessário o uso, pois foi informado que os seus níveis séricos de testosterona eram muito baixos. Contudo, nunca havia sido investigada a causa do seu hipogonadismo. Paciente referia que ter pênis de tamanho bastante reduzido e pilificação corporal escassa. Afirma que quando era casado, tentou ter filhos, mas não conseguiu. Ao exame físico: peso de 163 kg, estatura de 198 cm, envergadura de 195 cm. Apresenta fenótipo ginecóide, ginecomastia sem galactorreia a expressão, abdome em avental, aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações. Pilificação corporal escassa, sem presença de barba.

Nessa primeira consulta, trazia exame de testosterona com níveis abaixo do limite inferior de normalidade (testosterona total 22,98 e testosterona livre 0,352). Para investigação do quadro, foram solicitados: novos exames laboratoriais para investigar a causa do hipogonadismo, ultrassonografia de testículos e de mamas, mamografia, espermograma e cariotipagem por suspeita de hipogonadismo por Síndrome de Klinefelter.

Foram também, otimizadas as medicações anti-diabéticas e anti-hipertensivas.

Em consulta de retorno, traz os exames solicitados na consulta anterior: Ultrassonografia de mamas com sinais de lipomastia; mamografia digital com tênues calcificações de aspecto

benigno em ambas as mamas, ausência de nódulos e microcalcificações, mama acessória bilateral (Categoria 2 Bi-Rads); ultrassonografia de bolsa escrotal mostrando testículos com forma, topografia, contornos e ecotextura habituais, com 1 cm<sup>3</sup> bilateralmente, epidídimo com espessura, ecogenicidade e dimensões normais, ausência de lesões ou volume em bolsa testicular. Exames laboratoriais demonstraram níveis de testosterona abaixo do limite inferior da normalidade (testosterona total 15,22 e livre 0,18) e níveis elevados de FSH e LH (20,35 e 10,51, respectivamente). O espermograma não foi realizado pois relata que não produz esperma. Em cariotipagem, constatou-se cariótipo masculino com dois cromossomos sexuais X e um cromossomo sexual Y, compatível com Síndrome de Klinefelter.

Devido a suspeita de hipogonadismo hipergonadotrófico por Síndrome de Klinefelter, foi iniciado tratamento com injeções intramusculares de ésteres de testosterona (propionato de testosterona 30 mg + fempropionato de testosterona 60 mg + isocaproato de testosterona 60 mg + decanoato de testosterona 100 mg), a cada 21 dias. Posteriormente o intervalo entre as injeções foi reduzido para cada 15 dias, pois o nível de testosterona total apresentava-se baixo, após 18 dias da aplicação.

Na última consulta, o paciente relata que cessou uso da injeção de ésteres de testosterona por ter apresentado quadros de irritação e agressividade. Será proposto tratamento com testosterona em gel, em dose menor, 20,25 mg/dia, a fim de minimizar a irritabilidade referida pelo paciente.

### Introdução - Epidemiologia

A Síndrome de Klinefelter (SK) se representa como a aneuploidia mais comum em indivíduos masculinos, com uma prevalência esti-

mada de 1 em cada 1000 homens nascidos vivos. Descrita inicialmente em 1942, por Klinefelter e colaboradores, a condição foi identificada em um grupo de 9 homens que exibiam as seguintes características: hipogonadismo, azoospermia, ginecomastia e elevação do hormônio folículo-estimulante (FSH) no plasma. O diagnóstico primário de SK depende fundamentalmente da análise cromossômica, revelando o cariótipo 47(XXY) em 90% dos casos, sendo os 10% restantes podendo apresentar mosaicismo, como 46(XY)/ 47(XXY), ou outras aneuploidias mais raras, como 48(XXXY), 48(XXYY) ou 49(XXXXY)<sup>1</sup>. A manifestação clínica desta síndrome é notavelmente variada, mesmo entre aqueles com o mesmo perfil cromossômico, abrangendo desde a total ausência de sintomas até um espectro mais complexo que inclui disfunções sexuais associadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico, infertilidade, obesidade, retardo no desenvolvimento, além de distúrbios neuropsiquiátricos e dificuldades cognitivas. Haja vista que muitos casos permanecem sem diagnóstico ao longo da vida, compreender as características clínicas e sociais desses pacientes, torna-se crucial para melhorar as taxas de detecção da síndrome. Este estudo visa realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a Síndrome de Klinefelter, a fim de proporcionar uma interpretação crítica e atualizada dos diversos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da síndrome, destacando as variações em sua apresentação e suas implicações.

## MÉTODO

O presente trabalho consiste num estudo de revisão da literatura, consistindo da análise de publicações em livros, artigos de revistas impressas e ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica dos autores acerca da síndrome de

Klinefelter. Essa categoria de artigos foi escolhida por ter um papel fundamental para a educação continuada, permitindo adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo. As referências foram adquiridas por meio de pesquisas nas bases de dados SciELO, PubMed, Lilacs e Google Scholar, além de livros e manuais que apresentavam a temática escolhida. Foram utilizados os descritores: síndrome de Klinefelter, patogênese de Klinefelter, clínica de Klinefelter, diagnóstico de Klinefelter, tratamento de Klinefelter.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Patogênese

Conceitualmente, a fisiopatologia da síndrome de Klinefelter consiste na ausência da separação dos cromossomos sexuais durante a meiose em indivíduos masculinos, diferentemente do padrão normal 46(XY), e é caracterizada pela disfunção das moléculas responsáveis pela segregação cromossômica: o cinetócoro e as fibras do fuso. Com isso, tal aneuploidia é designada pela existência de um ou mais cromossomos X extras adicionados padrão genético, tal como descritos em outros cariótipos já evidenciados para essa síndrome, como 47(XXY), 48(XXXY) ou 49(XXXXY). Outrossim, essa alteração genética pode acarretar em diversos distúrbios metabólicos e sexuais, como hipogonadismo e diabetes mellitus do tipo 2. (THOMPSON, 2016)

Com isso, é imperioso mencionar que a patogenia da SK não se restringe somente à genética, mas também compromete toda a fisiologia de seu portador. Nessa perspectiva, observam-se alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular, sobretudo nos seus mecanismos de inibição. Em condições não patológicas, o hipotálamo produz o hormônio GnRH que atua na hipófise produzindo LH (que atua nas células

de Leydig para a produção de testosterona) e FSH (que atua nas células de Sertoli, que fazem parte dos túbulos onde os espermatozoides se desenvolvem e produzem inibina, que controla a produção de FSH e GnRH). Tais hormônios atuam em feedback negativo com o GnRH. No entanto, na presença dessa condição genética, o eixo está comprometido, sobretudo no que tange ao seu mecanismo inibitório, levando a um quadro de hipoandrogenismo hipergonadotrófico. Apesar de se compreender o mecanismo de comprometimento hormonal, não se é definido como tal mutação genética age nesse distúrbio (THOMPSON, 2016).

### Quadro Clínico

A Síndrome de Klinefelter pode manifestar-se diversificadamente, variando de acordo com a gravidade e faixa etária do paciente. Usualmente, as manifestações clínicas são provenientes do hipogonadismo, sucedendo em atributos sexuais secundários subdesenvolvidos, como ginecomastia, pouca pilificação facial e corporal, micropênis, os testículos de tamanho menor e disfunção erétil. Além disso, está relacionada a maiores chances de problemas de fertilidade, como azoospermia ou oligozoospermia. Ademais, pacientes com essa síndrome possuem um risco aumentado de desenvolvimento de alterações em outros sistemas, como por exemplo doenças metabólicas (diabetes Mellitus do tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica), patologias autoimunes, doenças tromboembólicas, distúrbios psiquiátricos (ansiedade e depressão) e alterações no aprendizado e comportamento. (PIDDE *et al.*, 2023).

Quanto à faixa etária, na infância, uma das primeiras manifestações é a aceleração do crescimento que pode atingir médias de altura maiores do que seu tamanho médio calculado para aquela idade, com base na altura familiar. A função testicular também é afetada, podendo manifestar genitália subdesenvolvida, menor

tamanho testicular e criptorquidia. O atraso de fala e desenvolvimento também pode ser esperado, sendo importante o diagnóstico precoce para correção (BUTLER *et al.*, 2023). Já na adolescência, sinais de hipogonadismo clínico podem se fazer presentes, como virilização lenta, micropênis, obesidade e ginecomastia. No entanto, a ausência dessas manifestações não descarta o hipogonadismo, que pode ser bioquímico, sendo confirmado apenas com a dosagem de testosterona. O testículo pode apresentar um bom crescimento na fase inicial da adolescência, mas acaba envolvendo e reduzindo de tamanho na vida adulta. Além disso, portadores da Síndrome de Klinefelter podem apresentar complicações cognitivas, como dificuldade de memória e processamento auditivo, problemas de comunicação social e dificuldade em identificação e verbalização das emoções (BUTLER *et al.*, 2023). Por fim, nos adultos, algumas das principais manifestações clínicas incluem a oligozoospermia ou até mesmo a azoospermia (causas de infertilidade nesses pacientes), bem como ginecomastia e disfunção sexual. Os testículos possuem tamanho reduzido, ocasionado pela fibrose progressiva e destruição dos compartimentos funcionais destes. Além disso, tais indivíduos apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de condições clínicas como osteoporose, diabetes mellitus do tipo 2, câncer de mama e doenças cardiovasculares (TROVÓ DE MARQUI, 2021).

Em relação aos eventos cardiometabólicos, homens com Síndrome de Klinefelter apresentam maiores chances de possuírem marcadores precoces de doença cardiovascular, como dislipidemia, sobrepeso ou obesidade e disfunções hepáticas. O tratamento de reposição hormonal não diminui os riscos (DAVIS *et al.*, 2022). Assim, é importante ressaltar a importância do acompanhamento com equipe multidisciplinar ao longo da vida de tais pacientes, considerando

as diversas transformações causadas pela patologia (BUTLER *et al.*, 2023).

### Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome de Klinefelter (SK) pode ser resultado da combinação da história clínica, exame físico, testes laboratoriais e, também, por análise genética. Evidencia-se, dessa forma, a necessidade de avaliação multidisciplinar entre geneticistas, pediatras, endocrinologistas pediátricos, psicólogos, psiquiatras, fonoaudiólogos, endocrinologistas, urologistas, ginecologistas reprodutivos e sexólogos.

O rastreio genético tem se estabelecido como o padrão ouro para diagnóstico da SK, levando em consideração que, geralmente, o fenótipo clínico é discreto e as vantagens de diagnóstico precoce nesses pacientes. Por essa razão, tem se discutido o rastreio em recém-nascidos do sexo masculino. O diagnóstico pré-natal por rastreamento citogenético pode ser feito por cariótipo convencional ou array-CGH, por cordocentese (18-20<sup>a</sup> semana de gestação), amniocentese (16-20<sup>a</sup> semana de gestação) ou amostragem de vilosidade coriônica (10 e 13<sup>a</sup> semana de gestação) e deve ser confirmado por análise cromossômica do cariótipo convencional em células do sangue periférico pós-natal (ZITZMANN, 2020 & PORTO 2019). O rastreio genético por análise cariotípica também deve ser observado em homens com azoospermia não obstrutiva ou oligospermia (contagem total de espermatozoides  $< 10 \times 10^6$ /ejaculação, ou concentração espermática  $< 5 \times 10^6$ /ml), hipogonadismo primário e/ou níveis séricos aumentados de LH e FSH com pequeno volume testicular ( $< 5$  ml/testículo). Quando há forte suspeita clínica e a análise cromossômica for normal, sugere-se o mapeamento genético por array-CGH (ZITZMANN, 2020).

Há também possibilidade de diagnóstico por histologia de biópsia testicular, com características predominantes de túbulos somente de

células de Sertoli, hiperplasia de células intersticiais de Leydig e hialinização da camada basal dos túbulos seminíferos (ZITZMANN, 2020).

Considerando o diagnóstico clínico, quando jovens ou mesmo adultos, os pacientes podem apresentar sinais como presença de ginecomastia, baixa estatura, diminuição do tamanho testicular, divergências cognitivas quando comparados a outros indivíduos da mesma faixa etária, dificuldades de socialização, desenvolvimento puberal retardado e disfunções sexuais. Aliado a estas alterações, podem apresentar comorbidades como osteopenia, osteoporose, síndromes metabólicas, diabetes e anomalias cardíacas (TROVÓ DE MARQUI, 2021). Além disso, deve-se suspeitar de lactentes que possuem fenótipo masculino com criptorquidia bilateral e/ou micropênis (ZITZMANN, 2020).

Em suma, avaliando os sinais clínicos como criptorquidia, fraqueza muscular, atraso no desenvolvimento psicomotor, personalidade mais quieta e doce, na infância, deve-se suspeitar de SK. Na pré-puberdade e puberdade a SK pode manifestar-se com estatura superior à esperada, MMSS e MMII mais longos, tronco diminuído, quadril mais largo, atraso no desenvolvimento puberal, pelos faciais e corporais escassos, testículos e pênis pequenos, ginecomastia, timidez, dificuldade social e de aprendizado. Já nos adultos: baixa libido, impotência sexual, infertilidade com oligospermia ou azoospermia, podem ser sinais indicativos de SK (PORTO, 2019).

Entretanto, no que tange a avaliação clínica destes pacientes, é importante salientar que em 13,6% dos casos de portadores de SK, de acordo com um estudo realizado em 2019, não apresentaram manifestações físicas relacionadas a alterações hormonais que são comumente associadas ao diagnóstico da síndrome. Logo, em pacientes com histórico familiar importante e sinais e sintomas de alarme, mesmo não rela-

cionados a alterações hormonais, deve ser solicitada a realização de exames genéticos para rastreio de cariótipo e cromossomopatias. Por isso, faz-se importante que os profissionais de saúde considerem a SK como uma suspeita clínica, mesmo na ausência de sinais específicos, com atenção ao fenótipo “oculto”, visando diagnóstico precoce e tratamento oportuno (TROVÓ DE MARQUI, 2021).

Quanto às alterações nos exames laboratoriais associados aos pacientes, nota-se que homens com síndrome de Klinefelter apresentam concentrações de elevadas de FSH e LH, enquanto a testosterona geralmente está diminuída (50-75%), refletindo uma insuficiência gonadal primária. O estradiol frequentemente encontra-se elevado, resultando em ginecomastia (KASPER, 2017). Em adição, as concentrações de INSL3 (fator semelhante à insulina 3) e inibina apresentam-se em níveis séricos reduzidos, e o SHBG em nível sérico normal. (ZITZMANN, 2020) Quando a deficiência de androgênio é confirmada pelas concentrações consistentemente baixas de testosterona, deve-se medir o LH para classificar o paciente como portador de hipogonadismo primário ou secundário. Um nível elevado de LH indica que o defeito está relacionado aos testículos (KASPER, 2017).

### **Tratamento**

Levando em consideração que a Síndrome de Klinefelter tem como uma de suas principais repercussões clínicas o hipogonadismo, que traz consigo diversas implicações negativas para o indivíduo como aumento da resistência à insulina, obesidade, redução de massa muscular, redução de massa óssea, diabetes mellitus tipo II, e doenças cardiovasculares (CHANG *et al.*, 2015), a reposição de testosterona tem se mostrado uma modalidade de tratamento eficaz.

Segundo a Sociedade Europeia de Andrologia, a reposição de testosterona em homens deve ser realizada preferencialmente no início da puberdade, seguindo as diretrizes de diagnóstico e tratamento do hipogonadismo. O medicamento está disponível em várias formas de apresentação, como transdérmica, gel e injetável, sendo que a forma transdérmica atualmente é a mais recomendada por manter os níveis séricos deste hormônio mais estáveis do que o observado nas demais preparações. (ZITZMANN, 2021).

Faz-se importante frisar que a reposição deste hormônio não tem como finalidade o tratamento de infertilidade e de ginecomastia, mas sim melhora na qualidade de vida ao promover aumento da libido, melhora do humor, do sono, redução da fadiga além de melhorar a resistência e força muscular (CHANG *et al.*, 2015).

### **CONCLUSÃO**

O presente texto busca enfatizar a diversidade clínica e citogenética dos pacientes com a Síndrome de Klinefelter. A avaliação clínica pode revelar uma variedade de sintomas, incluindo características físicas, dificuldades de aprendizado e disfunções sexuais. Desta forma, mesmo sem sintomas evidentes, a suspeita de SK deve ser sempre considerada, especialmente em casos familiares, e diagnosticada de acordo com a história clínica e exame físico, exames laboratoriais e análise genética. Quanto ao tratamento, a reposição de testosterona é uma opção para os pacientes com sintomas de hipogonadismo que, embora não trate a infertilidade e ginecomastia, proporciona uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Por fim, devido a heterogeneidade dos pacientes, é importante ressaltar a necessidade de uma abordagem multidisciplinar envolvendo profissionais de saúde de diversas áreas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUTLER, GARY *et al.* Klinefelter syndrome - going beyond the diagnosis. Europe PMC Funders Group, [S.L.], v. 3, n. 108, p. 166-171, mar. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320831>.

CHANG, S., SKAKKEBÆK, A., GRAVHOLT, C. H. Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)*, v. 14, n. 4, p. 531-548, out/dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1622>.

CORONA, *et al.* European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology*, v.8, n. 5, p.970–987, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12770>

DAVIS, SHANLEE M *et al.* Population-based Assessment of Cardiometabolic-related Diagnoses in Youth With Klinefelter Syndrome: a PEDSnet study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 107, n. 5, p. 1850-1859, 1 fev. 2022. The Endocrine Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac056>.

KASPER *et al.* *Medicina interna de Harrison*. AMGH Editor, v. 19, n. 1, p. 912-916, 2017. ISBN: 978-85-8055-582-0.

PIDDE, ARTHUR GOMES *et al.* Síndrome de Klinefelter: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 21240-21248, 16 set. 2023. South Florida Publishing LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n5-149>.

PORTO, CELMO CELENO. *Semiologia médica*. Guanabara Koogan, v. 8, n. 1, p. 743-744, 2019. ISBN: 978-85-277-3471-4.

THOMPSON & THOMPSON. *Genética Médica*. Elsevier, v. 8, n. 1, p. 110-124, 2016. ISBN: 978-85-352-6626-9.

TROVÓ DE MARQUI, ALESSANDRA BERNADETE. “Síndrome de Klinefelter: Uma Condição Genética Com Diagnóstico Tardio E Sub-Diagnosticada.” *Revista de Medicina*, v. 100, n. 5, p. 1-5, 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5pi-iv>.

YAMAGUCHI, A.; KNOBLOVITS, P. Síndrome de Klinefelter e risco cardiovascular. *Hipertensão e risco vascular*, v. 35, n. 4, p. 195–198, 2018. DOI: [10.1016/j.hipert.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.12.003).

ZITZMANN, M., AKSGLAEDE, L., CORONA, G. *et al.* (2021). European Academy of Andrology Guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*, v. 9, n. 1, p. 145–167, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/andr.12909>.

# Índice Remissivo

<i>Aleitamento Materno</i> .....	54	<i>Hipoparatiroidismo</i> .....	96
<i>Alergia</i> .....	47	<i>Hipotireoidismo</i> .....	32
<i>Alergia à proteína do leite de vaca</i> .....	54	<i>HNF1A</i> .....	23
<i>Anovulação crônica</i> .....	76	<i>HNF4A</i> .....	23
<i>Autoimunidade</i> .....	15	<i>Hormônio adrenocorticotrófico</i> .....	90
<i>Câncer</i> .....	63, 149	<i>Hormônios tireoidianos</i> .....	102
<i>Dermatite fotoalérgica</i> .....	47	<i>Inflamação T2</i> .....	108
<i>Diabetes</i> .....	23	<i>Insuficiência Adrenal</i> .....	127
<i>Diabetes mellitus</i> .....	8	<i>Lactente</i> .....	54
<i>Diabetes Mellitus</i> .....	15	<i>Manejo da obesidade</i> .....	1
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i> .....	133	<i>Medicamentos antiobesidade</i> .....	1
<i>Diabetes Mellitus tipo II</i> .....	39	<i>MODY</i> .....	23
<i>Doença Autoimune</i> .....	127	<i>Obesidade</i> .....	1, 117
<i>Doença de Addison</i> .....	127	<i>Orbitopatia de graves</i> .....	140
<i>Doença de Cushing</i> .....	90	<i>Pâncreas</i> .....	133
<i>Doença de Hashimoto</i> .....	102	<i>PDX1</i> .....	23
<i>Doença periodontal</i> .....	8	<i>Prevenção</i> .....	32
<i>Efeitos adversos</i> .....	84	<i>PTH</i> .....	96
<i>Endocrinologia</i> .....	117, 140	<i>Resistência insulínica</i> .....	133
<i>Endocrinologia e Metabologia</i> .....	15	<i>Resposta Imune</i> .....	117, 140
<i>Eosinófilos</i> .....	108	<i>Riscos</i> .....	84
<i>Esofagite Eosinofílica</i> .....	108	<i>Síndrome de Klinefelter</i> .....	155
<i>Esteróides anabolizantes androgênicos</i> .....	84	<i>Síndrome dos Ovários Policísticos</i> .....	76
<i>Fototoxicidade</i> .....	47	<i>Síndrome Metabólica</i> .....	39
<i>GCK</i> .....	23	<i>Tireóide</i> .....	149
<i>Hiperandrogenismo</i> .....	76	<i>Tireoide autoimune</i> .....	102
<i>Hipercortisolismo endógeno</i> .....	90	<i>Tiroide</i> .....	63
<i>Hiperglicemia</i> .....	39	<i>Tratamento</i> .....	32
<i>Hipocalcemia</i> .....	96		