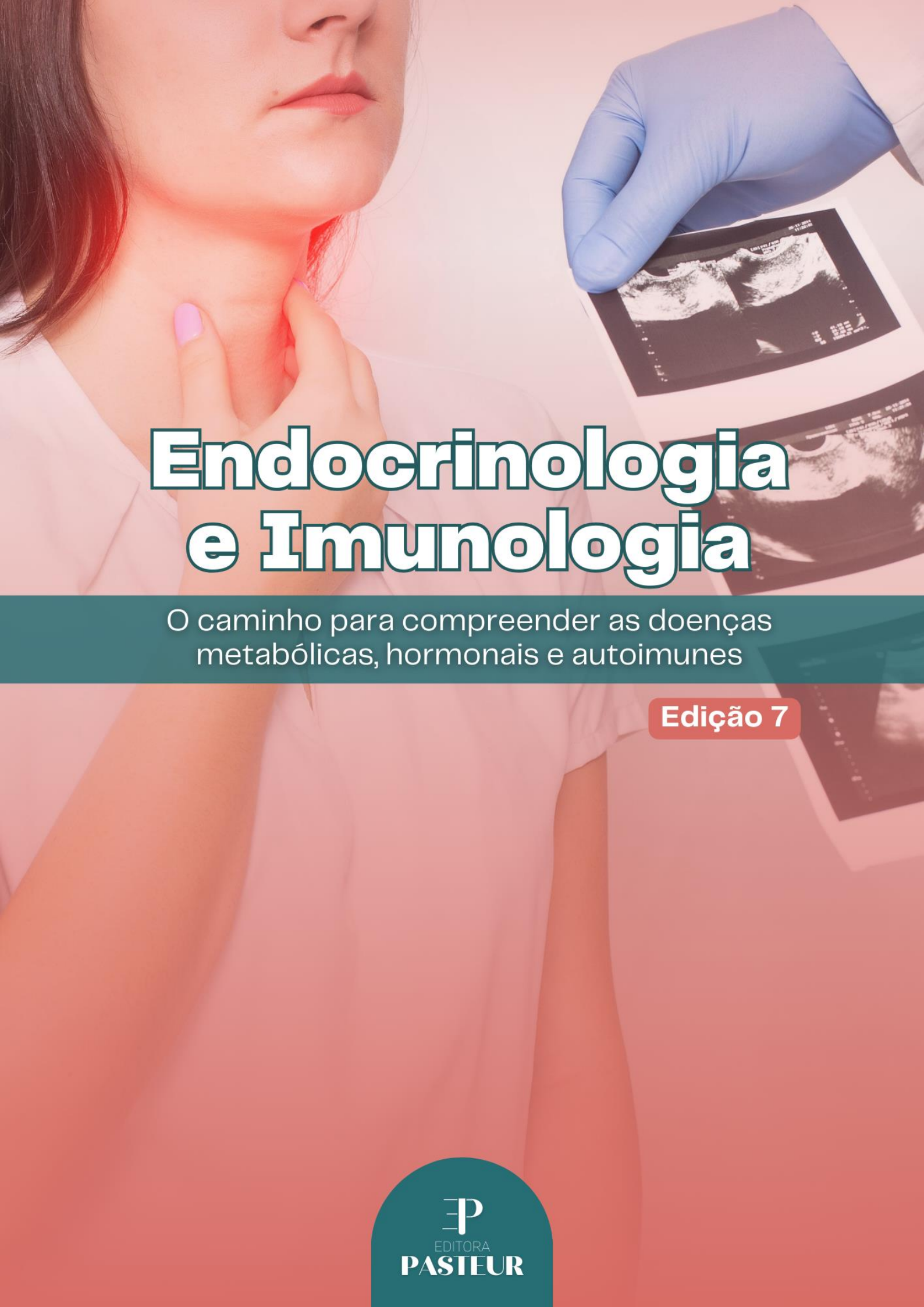




Endocrinologia e Imunologia

O caminho para compreender as doenças
metabólicas, hormonais e autoimunes

Edição 7

Endocrinologia e Imunologia

O caminho para compreender as doenças
metabólicas, hormonais e autoimunes

Edição VII

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Etelma Vascão



2024

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. Egídia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

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

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas- Irati: Pasteur, 2024.
1 livro digital; 66 p.; ed. VII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-084-6

[https://doi.org/ 10.59290/978-65-6029-084-6](https://doi.org/10.59290/978-65-6029-084-6)

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

INFLUÊNCIA DO ESTRESSE PARA O AGRAVAMENTO E DESENCADEAMENTO DA PSORÍASE..... 1

Capítulo 2

ENCEFALITE AUTOIMUNE ANTI-NMDA: UMA REVISÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS..... 6

Capítulo 3

A INFLUÊNCIA DOS ESTEROIDES E SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS DURANTE O TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA..... 11

Capítulo 4

VOGT KOYANAGI HARADA (VKH), UMA DOENÇA RARA AUTOIMUNE : REVISÃO DE LITERATURA..... 19

Capítulo 5

IMUNIDADE COMPROMETIDA EM CRIANÇAS COM COVID-19: UM OLHAR SOBRE A IMUNODEPRESSÃO ASSOCIADA..... 27

Capítulo 6

COINFECÇÃO TUBERCULOSE E HIV NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, E MORTALIDADE 33

Capítulo 7

ATUAIS TECNOLOGIAS PARA O CONTROLE DO DIABETES MELLITUS..... 44

Capítulo 8

ABORDAGEM METABÓLICA E FARMACOLÓGICA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)..... 53

Capítulo 1

INFLUÊNCIA DO ESTRESSE PARA O AGRAVAMENTO E DESENCADEAMENTO DA PSORÍASE

JHENNYFFER AYUMI MIRANDA ENDO¹

1. Discente - Biomedicina em universidade da Amazônia

Palavras-chave: Psoríase; Fatores psicológicos; Estresse

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica de pele não contagiosa comum que atinge cerca de 2% da população mundial e cerca de 2,6 milhões de brasileiros. A psoríase é classificada de acordo com o local de manifestação; a psoríase vulgar é considerada a mais comum e afeta os joelhos, couro cabeludo, região lombo-sacra, cotovelos e umbigo. Está relacionada principalmente à células T CD4 e T CD8. A psoríase está associada a alelos HLA (antígeno leucocitário humano). Ela pode ser considerada uma doença rara, em algumas populações, por haver baixa incidência do alelo referente, ou por pouca exposição a fatores ambientais, como por exemplo, em ambientes pouco urbanizados, onde a vida é mais pacata e menos estressante. Vale ressaltar, que em populações urbanizadas, há uma maior pressão evolutiva, que pode acarretar uma alteração nos genes. Sua etiologia é complexa e na grande maioria desconhecida, porém estudos demonstram fatores ambientais, genéticos e fatores psicológicos como o estresse associados ao seu desenvolvimento. O estresse estimula a liberação de hormônios corticotróficos. Pesquisas atuais mostram que o estresse e outros fatores psicossociais podem agravar 40 a 80% dos casos da doença. A psoríase é considerada uma doença psico dermatose, por ser influenciada pelo estresse físico ou emocional que atua indiretamente no aparecimento e agravamento da doença, ao interferir no processo inflamatório e proliferativo das células de defesa nessa enfermidade.

O objetivo deste estudo foi identificar estudos que apontem e avaliem a influência do estresse como agravador e desencadeador nos casos de psoríase.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de outubro a novembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed e portal regional da biblioteca virtual em saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: psoríase, eixo HPA e fatores psicológicos. Desta busca foram encontrados 9 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em inglês e português; publicados no período de 2007a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 3 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica de pele não contagiosa. Existem vários tipos de psoríase, sendo classificadas de acordo com o local de manifestação. A manifestação da psoríase ocorre principalmente entre 15 a 20 anos. O desenvolvimento da doença antes dos 40 anos está associado na maioria das vezes ao histórico familiar, apresentando um grande envolvimento psicológico. Pacientes com desenvolvimento tardios tem cursos menos severos. Por se tratar de uma doença dermatológica com

lesões aparentes na pele, muitos pacientes com psoríase relatam estresse por constrangimento. Desta forma, a psoríase possui a capacidade de afetar por muito tempo a vida profissional, social e privada do indivíduo. Além disso, o tratamento difícil dessa dermatose contribui para baixo autoestima do paciente.

O estresse afeta negativamente a qualidade de vida da sociedade, sendo considerado o produto de um esforço exagerado que leva ao adoecimento. A exposição ao estresse é algo quase inevitável atualmente, sendo intermediado por situações estressantes ou por interpretação própria de uma situação.

O estresse psicológico é descrito por mais de 60% dos pacientes como desencadeador ou agravante da doença. Os fatores emocionais são responsáveis, também, pelo reaparecimento da doença, principalmente quando há uma alta preocupação, ansiedade, irritação e nervosismo. A partir de estudos conclui-se que a prevalência da psoríase em grandes centros urbanos é maior, justamente pelos fatores das atividades cotidianas elevando a intensidade de problemas psicológicos, principalmente o estresse. O estresse pode levar ao aumento de citocinas inflamatórias e as condições inflamatórias pela permeabilidade vascular sendo desencadeada pela ativação de mastócitos. Ativando as células dendríticas e os linfócitos T que estimulam a resposta pró-inflamatória levando a lesões de pele. Em quadros de estresse o hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotropina, podendo também derivar de fontes extra-neurais como queratinócitos e melanócitos que ativam as células da pele. Portanto, a corticotropina acarreta um papel importante na resposta dermatológica ao estresse e no sistema imunológico. Os níveis séricos de corticoide basal e ACTH estão associados diretamente com os fatores psicológicos dos pacientes com psoríase.

Estudos afirmam que essas altas concentrações associadas a citocinas e quimiocinas elevadas potencializam os sintomas.

A psoríase não tem cura apenas podem-se amenizar as lesões existentes. Desta forma, pacientes que possuem a doença, tendem a ter um agravamento na enfermidade, pelo fato do seu psicológico se tornar mais perturbado no decorrer da doença, pelo sentimento de medo, aflição, vergonha e até insatisfação consigo mesmo. Sendo esta, uma característica relevante da psoríase por resultar em um forte impacto social, como a discriminação do indivíduo.

Portanto, para evitar um agravamento ou a recidiva da doença, faz-se necessário uma intervenção psicológica, melhorando os sintomas e a qualidade de vida do paciente, associado a um tratamento farmacêutico das lesões. Além disso, o tratamento psíquico, pode ajudar a prevenir a doença em indivíduos que já nascem com uma programação genética.

CONCLUSÃO

A psoríase está diretamente ligada a fatores psicológicos, destacando principalmente o estresse como fator estimulante. É correto concluir que a exposição a eventos estressantes antes de crises da psoríase estão relacionados a alterações do eixo HPA e na desregulação imunológica. Dessa forma podemos concluir que o indivíduo que apresenta uma vida estressada, agitada e cheia de conflitos, e que apresenta predisposição genética para o desencadeamento de dermatoses tem uma maior tendência ao desencadeamento da doença em algum período da vida. Ainda se há muitos aspectos a serem esclarecidos na patogênese da psoríase, para que se possa encontrar explicações claras para seu desencadeamento, evolução, remissões.

A partir de estudos, conclui-se que a prevalência da psoríase em grandes centros urbanos é maior, justamente pelo fato das atividades cotidianas elevarem a intensidade de problemas psicológicos, principalmente o estresse, uma vez que nesses centros, os indivíduos possuem um estilo de vida mais agitada.

Desta forma, é possível concluir que indivíduos que apresentam uma vida estressada, agitada e cheia de conflitos, e que

apresente predisposição genética para o desencadeamento de dermatoses, tem uma maior tendência a desencadear a doença em algum período da vida. Uma vez que o indivíduo passa a ter em seu inconsciente perturbações que quando não suportadas passam a ser exteriorizadas através da somatização, onde a dor psíquica passa a manifestar-se através de lesões físicas, como é o caso da psoríase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SILVA, KÊNIA DE SOUSA; SILVA, ELIANA APARECIDA TORREZAN DA. Psoríase e sua relação com aspectos psicológicos, stress e eventos da vida. *Estud. psicol.* (Campinas), 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-166X2007000200012>.

TOLEDO, C.M. *et al.* Influence of stress on the development of psoriasis. *Brazilian Journal of Health Review*. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160604_094321.pdf.

MOREIRA, F.F.B; FERNANDES, M.V.O; MAGALHÃES, E.N. STRESS INFLUENCE ON DEVELOPMENT AND EVOLUTION OF PSORIASIS. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160604_094321.pdf.

Capítulo 2

ENCEFALITE AUTOIMUNE ANTI-NMDA: UMA REVISÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

LEONARDO CECHINATO SCHIO¹
GABRIEL ORLANDI¹
VALENTINA ANTONIAZZI BROTTTO¹
JOÃO GABRIEL DE SOUZA DO CANTO¹
MARIA EDUARDA KEGLER RAMOS¹
VINÍCIUS GRASSELLI OMIZZOLO¹
LUÍS HENRIQUE ZAHNER¹
PATRICK BONACINA¹
RODRIGO DO NASCIMENTO IZOLAN¹

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Palavras-chave: Encefalite; Autoimune; Anti-NMDA

INTRODUÇÃO

A encefalite autoimune anti-NMDA, identificada cerca de 16 anos atrás, é uma afecção neurológica complexa caracterizada pela produção de anticorpos direcionados aos receptores do neurotransmissor N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados no sistema nervoso central. A presença desses anticorpos desencadeia uma resposta autoimune, provocando manifestações clínicas neuropsiquiátricas diversas (DALMAU *et al.*, 2019).

Dentre as diversas formas de encefalite autoimune, aquela associada aos anticorpos contra o receptor NMDA se destaca como a mais prevalente, ultrapassando até mesmo as causas virais em indivíduos jovens (NGUYEN *et al.*, 2023). Embora muitos pacientes possam alcançar recuperação substancial com a terapia adequada, alguns podem enfrentar complicações a longo prazo, frequentemente debilitantes, evidenciando a importância da identificação precoce e intervenção terapêutica imediata para prognósticos mais favoráveis.

O objetivo desse estudo é revisar sobre a encefalite autoimune anti-NMDA, compreendendo fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento para disseminar conhecimento sobre essa patologia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no mês de novembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed e *UpToDate*. Foram utilizados os descritores: “encefalite autoimune anti-NMDA” e “*autoimmune encephalitis*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2012 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, textos livres

e gratuitos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam o tema estudado e que não se apresentavam dentro do período de publicação.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da encefalite autoimune anti-NMDA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações Clínicas da Encefalite Autoimune Anti-NMDA

A encefalite anti-NMDAR é uma condição que apresenta uma progressiva diminuição na função dos receptores NMDAR, resultando em uma deterioração clínica em várias etapas, devido à perda desses receptores da superfície celular dos neurônios. Os sintomas prodrômicos não específicos, como dor de cabeça, febre, náuseas e vômitos, caracterizam o estágio inicial dessa condição (NGUYEN *et al.*, 2023).

As discinesias faciais e outras variedades de movimentos afetando os membros e tronco são manifestações comuns da encefalite anti-NMDAR e representam pistas valiosas para reconhecer a doença. Cerca de 75% dos adultos e 95% das crianças desenvolvem movimentos anormais (TITULAER *et al.*, 2013). Autolesões na língua, lábios ou dentes são frequentes; o uso de aplicação focal de toxina botulínica pode proporcionar melhora em alguns desses sintomas (DALMAU *et al.*, 2019).

As convulsões representam uma manifestação frequente da encefalite anti-NMDAR em crianças e jovens do sexo masculino, ocorrendo em cerca de 70% dos pacientes afetados (TITULAER *et al.*, 2013). É sugerido por um estudo que indivíduos diagnosticados com encefalite

anti-NMDAR devem passar por um acompanhamento prolongado, antes que o diagnóstico de epilepsia seja considerado. Este acompanhamento mais extenso demonstra que, na maioria dos casos, as convulsões tendem a se resolver após o declínio da encefalite (GEIS *et al.*, 2019).

Diagnóstico

Um diagnóstico definitivo pode ser estabelecido na presença de um ou mais dos seis principais grupos de sintomas propostos por Francisc Graus. Este diagnóstico é confirmado através da detecção de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do receptor NMDA no líquido cefalorraquidiano (NGUYEN *et al.*, 2023).

O eletroencefalograma (EEG) revela atividade epiléptica infrequente, porém demonstra uma frequente atividade cerebral lenta e desorganizada que não se correlaciona com a maioria dos movimentos anormais. Um padrão eletrográfico distinto chamado de "*extreme delta brush*" pode auxiliar no diagnóstico e está associado a uma doença de curso mais prolongado (SCHIMITT *et al.*, 2012).

A ressonância magnética cerebral, em sua maioria, não apresenta alterações ou exibe realce do contraste em regiões corticais ou subcorticais (DALMAU *et al.*, 2023).

Tratamento

Os resultados de testes específicos para anticorpos podem ter um período de espera, resultando frequentemente na administração empírica de tratamentos para suspeita de Encefalite Autoimune (AE). A implementação precoce de imunoterapias tem evidenciado melhorias nos desfechos clínicos e redução de recorrências (NOSADINI *et al.*, 2021). A ausência de tratamento pode levar a um declínio neurológico progressivo e, em casos extremos, à mortalidade.

O tratamento inicial geralmente compreende o uso de metilprednisolona intravenosa, imunoglobulina G intravenosa ou plasmáfese. Em situações refratárias, terapias imunológicas de segunda linha, como rituximabe ou ciclofosfamida, são utilizadas (DALMAU *et al.*, 2023) (**Tabela 2.1**).

Tabela 2.1 Respostas após aplicação do protocolo da mulher Pinheirense parturiente

Tratamento	Mecanismo de Ação	Posologia
Metilprednisolona IV	Liga-se aos receptores intracelulares de glicocorticoides e suprime a transcrição de múltiplos genes pró-inflamatórios (por exemplo, citocinas, quimiocinas). Afeta a síntese de proteínas anti-inflamatórias. Reduz a circulação de células T e a diferenciação Th1. Restaura a integridade da barreira hematoencefálica e controla o edema cerebral.	30 mg/kg (máx. 1000 mg, divididos em 1-2 doses) por 3-5 dias.
Imunoglobulina IV	Neutraliza autoanticorpos. Afeta o sistema complemento pela solubilização e eliminação de depósitos de complexos imunes e/ou inibição da ligação de componentes do complemento ativados. Bloqueia os FcγRs ativadores e/ou aumenta os FcγRIIB inibidores em células imunes inatas e reduz sua ativação mediada por complexos imunes. Satura o receptor neonatal Fc, um regulador homeostático do catabolismo da IgG, e aumenta a eliminação da IgG endógena. Inibe a proliferação e funções de apresentação de	2 g/kg durante 3-5 dias.

	antígenos dos linfócitos B. Altera os linfócitos T regulatórios.	
Plasmaférese	Remove autoanticorpos. Remove citocinas. Remove complexos imunes com função aprimorada de macrófagos/monócitos. Altera o sistema imunológico alterando o número de linfócitos e sua distribuição, a função das células T-supressoras e os fenótipos das células T auxiliares. Aumenta a proliferação de células produtoras de anticorpos, sensibilizando-as a imunossupressores.	1 sessão a cada dois dias por 5-7 ciclos.
Rituximabe	Depleta linfócitos B CD20+ ingênuos e de memória por meio de toxicidade celular mediada por anticorpos, ativação do complemento e indução de apoptose. Não direciona células plasmáticas maduras de longa vida, portanto, haverá presença prolongada de anticorpos, embora em níveis mais baixos.	375 mg/m ² (máx. 1000 mg) de infusão IV semanal por 4 semanas. 500-1000 mg (500 mg para <40 kg, 1000 mg para >40 kg) administrados duas vezes com 2 semanas de intervalo. 375-750 mg/m ² (máx. 1000 mg) administrados duas vezes com 2 semanas de intervalo. Manutenção (>6 meses) da supressão imunológica. Readministrar quando houver repopulação de CD19 ou cerca de 6 meses após o primeiro curso.
Ciclosfosfamida	Agente alquilante que inibe a proliferação celular. Suprime a imunidade mediada por células e a humoral por meio de suas ações em células T e B.	Pulso mensal de 500-1000 mg/m ² (máx. 1500 mg) por 3-6 meses.

Fonte Adaptado de Nguyen, 2023

CONCLUSÃO

Após os fatores apresentados, torna-se evidente que a encefalite autoimune é uma patologia que necessita a atenção do profissional médico. O período de espera dos exames laboratoriais associado às manifestações inespecíficas na imagem torna a investigação clínica fundamental para o diagnóstico da doença. Apesar dos sintomas prodrômicos padrões no período inicial de acometimento, a maioria dos pacientes irá apresentar movimentos involuntários de membros ou discinesias faciais. Após descartar outras possíveis causas para tais movimentos,

como efeitos colaterais de antipsicóticos e outros fármacos psiquiátricos, a encefalite autoimune deve ser suspeitada.

Após a suspeição de encefalite autoimune, o paciente deve ser tratado empiricamente com o uso precoce de imunoterapia, a fim de evitar a progressão da doença e um desfecho trágico ou debilitante a longo prazo. Além disso, os pacientes necessitam acompanhamento neurológico mesmo após a resolução do quadro, haja vista que uma das manifestações pode ser, por exemplo, convulsões que posteriormente vão ser erroneamente interpretadas como epilepsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, HESHAM; PROBASCO, JOHN C; IRANI, SAROSH R; *et al.* Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, v. 92, n. 7, p. 757–768, 2021.

DALMAU, JOSEP; GRAUS, FRANCESC. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurology*, v. 22, n. 6, p. 529–540, 2023.

DALMAU, JOSEP; THAÍ ARMANGUÉ; JESÚS PLANAGUMÀ; *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurology*, v. 18, n. 11, p. 1045–1057, 2019.

DALMAU, JOSEP *et al.* Paraneoplastic and autoimmune encephalitis UpToDate 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-including-paraneoplastic-encephalitis-clinical-features-and-diagnosis>.

DOS SANTOS, TAUANNE FERNANDA *et al.* Encefalite antireceptor NMDA: uma revisão de literatura Research, Society and Development, v. 12, n. 3, p. e25812340220 e25812340220, 2023.

GEIS, CHRISTIAN; JESÚS PLANAGUMÀ; MAR CARREÑO; *et al.* Autoimmune seizures and epilepsy. *Journal of Clinical Investigation*, v. 129, n. 3, p. 926–940, 2019.

HUGHES, ETHAN G; PENG, XIAOYU; GLEICHMAN, AMY J; *et al.* Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 17, p. 5866–5875, 2010.

KAYSER, MATTHEW S; DALMAU, JOSEP. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophrenia Research*, v. 176, n. 1, p. 36–40, 2016.

LYNCH, DAVID R; RATTELLE, AMY; DONG, YI; *et al.* Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. *Advances in pharmacology*, p. 235–260, 2018.

NGUYEN, LINDA; WANG, CYNTHIA. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. *International Journal of General Medicine*, v. Volume 16, p. 7–21, 2023.

NOSADINI, MARGHERITA; EYRE, MICHAEL; MOLTENI, ERIKA; *et al.* Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis. *JAMA Neurology*, v. 78, n. 11, p. 1333–1333, 2021.

TITULAER, MAARTEN J; MCCracken, LINDSEY; IÑIGO GABILONDO; *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology*, v. 12, n. 2, p. 157–165, 2013.

Capítulo 3

A INFLUÊNCIA DOS ESTEROIDES E SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS DURANTE O TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA

YURI CORDEIRO FONSECA¹
FLÁVIO WELINTON MARTINS CRUZ¹
MIKAELA CAMILLA SILVA BRAU¹
NATÁLIA MARTINS SAMPAIO¹
TALITA ANTONUCCI VIEIRA¹

1. Discente - Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS) - Muriaé

Palavras-chave: Anabolizantes; Esteroides; Musculação

INTRODUÇÃO

A testosterona, hormônio fundamental para o desenvolvimento das características sexuais masculinas, desempenha um papel central na saúde e no equilíbrio hormonal. No entanto, a busca por ampliar os efeitos anabolizantes e mitigar os virilizantes levou à criação dos esteroides anabolizantes e substâncias similares (EAS), modificando a molécula da testosterona. Enquanto a reposição terapêutica de testosterona é indicada em contextos médicos específicos, como o hipogonadismo, o uso indiscriminado dessas substâncias para fins estéticos, anti-envelhecimento e ganho de desempenho no esporte amador apresenta sérios riscos à saúde, além de carecer de fundamentação científica (SBEM, 2022).

Apesar de estudos sobre a testosterona e os EAS em condições clínicas específicas, sua eficácia terapêutica ainda carece de comprovação, suscitando preocupações quanto à segurança, especialmente em longo prazo. O uso indiscriminado dessas substâncias, proibido em contextos como o esporte de elite desde a década de 1970, tornou-se uma epidemia global, refletindo não apenas um desafio de saúde pública, mas também um fenômeno sociocultural (WARRIER *et al.*, 2023).

O cenário atual, marcado pelo culto ao "corpo perfeito", impulsiona o uso de EAS independentemente de fatores como sexo, idade e condição social. O Conselho Federal de Medicina, reconhecendo os riscos associados, proíbe seu uso em situações não terapêuticas. A disseminação dessas substâncias, muitas vezes equiparada ao comércio ilícito de drogas, estende-se para além do esporte de elite, atingindo uma estimativa significativa da população (BAUER *et al.*, 2023).

Este panorama, entretanto, não é isento de consequências severas. Enquanto a terapia com

doses terapêuticas de testosterona é geralmente segura, o abuso e a utilização *off label* de doses 5-15 vezes superiores, muitas vezes sem controle sanitário, podem resultar em efeitos adversos graves e, em casos extremos, fatais. Estratégias como ciclos, associações e pirâmides, adotadas pelos usuários na tentativa de minimizar efeitos colaterais, carecem de embasamento científico e elevam ainda mais os riscos à saúde (SBEM, 2022).

O presente artigo revisa criticamente as evidências científicas acerca dos efeitos dos EAS, destacando a prevalência de seu uso, os riscos associados e a necessidade urgente de medidas regulatórias por parte das autoridades competentes. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) endossa está chamada por ações efetivas, visando coibir práticas antiéticas, *off label* e ilegais, preservando a segurança e integridade dos tratamentos médicos respaldados pela literatura especializada.

Diante dos fatos mencionados, este capítulo tem como objetivo analisar a influência do uso de esteroides e substâncias ilícitas durante o treinamento de resistência, expondo os efeitos adversos do uso indiscriminado de EAS, os efeitos do uso de doses baixas e moderadas de EAS e a influência do treinamento físico em indivíduos com idade avançada sem a necessidade do uso EAS.

MÉTODO

Esta revisão narrativa abrangeu o período de fevereiro de 2023 a outubro de 2023 e foi conduzida por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS. A busca utilizou os descritores "Anabolic Agents" ou "Steroids" e "Training", selecionados a partir do DeCS/MeSH, resultando em 519 artigos. Esses artigos foram, então, submetidos a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados entre 2023 e 2018, que tratavam das temáticas propostas para a pesquisa. Foram considerados estudos do tipo revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados integralmente. Os critérios de exclusão englobaram artigos duplicados, disponibilizados apenas em forma de resumo e aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada, além de não atenderem aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram seis artigos, os quais foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que exploram os efeitos adversos do uso indiscriminado de EAS, os efeitos do uso de doses baixas e moderadas de EAS, e a influência do treinamento físico em indivíduos com idade avançada.

Como parte do processo, a metodologia incluiu a justificativa para a escolha dos descritores, uma explicação detalhada dos critérios de inclusão e exclusão, bem como considerações sobre o período de busca e as bases de dados selecionadas. Adicionalmente, a leitura minuciosa dos artigos permitiu uma análise mais aprofundada, enquanto a apresentação dos resultados buscou organizar as descobertas de maneira clara e coerente. Esta metodologia proporciona uma base sólida para a revisão narrativa, destacando a transparência e rigor no processo de seleção e análise dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos resultados revela aspectos cruciais sobre a influência dos esteroides e substâncias ilícitas durante o treinamento de resistência. Antes de adentrarmos nas nuances dos efeitos do uso indiscriminado, é essencial

compreender a complexidade e os riscos associados a essas práticas, evidenciados pelos impactos adversos agudos e crônicos. Os efeitos imediatos, como tremores, acne severa e dores nas juntas, transcendem o desempenho físico, atingindo a saúde global do indivíduo. Nos efeitos a longo prazo, homens e mulheres enfrentam preocupações significativas, desde redução na quantidade de espermatozoides e calvície até crescimento irreversível das mamas e irregularidades menstruais (SBEM, 2022).

Além dos desafios diretos à saúde, a discussão se estende aos riscos adicionais, como a interrupção do crescimento na pré-adolescência e o aumento do risco de infecções graves, como HIV e hepatite, quando agulhas são compartilhadas durante injeções de anabolizantes esteroides. O posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) adiciona uma dimensão ética e legal, destacando a falta de base científica para o uso estético, esportivo ou antienvelhecimento de esteroides anabolizantes. A proibição pelo Conselho Federal de Medicina e a prevalência global do uso de esteroides são enfatizadas como preocupações de saúde pública, demandando ações urgentes das autoridades (SBEM, 2022).

Posteriormente, a exploração dos efeitos do uso de doses baixas e moderadas de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) lança luz sobre questões intrigantes relacionadas ao perfil lipídico e à hipertrofia muscular. A heterogeneidade marcante nos estudos destaca a variabilidade nas respostas individuais, sugerindo a necessidade de uma abordagem personalizada. Resultados conflitantes em relação ao HDL-colesterol e LDL-colesterol ressaltam as complexidades nas interações entre EAA e o sistema lipídico, apontando para a importância de investigações adicionais.

Por fim, a discussão se volta à influência do treinamento físico em indivíduos com idade

avançada, onde a perda de massa muscular e a redução da força são desafios significativos. Os estudos indicam que o exercício, independentemente do protocolo, resulta em aumentos significativos na testosterona total basal, destacando o impacto positivo do treinamento físico na produção desse hormônio. No entanto, as nuances sobre as alterações do cortisol e da insulina em idosos ainda carecem de consenso, apontando para a necessidade de investigações mais aprofundadas sobre essas variáveis hormonais em resposta ao exercício nessa faixa etária (ZOUHAL *et al.*, 2022).

Efeitos adversos do uso indiscriminado:

O uso indiscriminado de esteroides anabolizantes (EA) e substâncias ilícitas durante o treinamento de resistência está associado a uma série de efeitos adversos graves. Tanto os efeitos agudos quanto os crônicos destacam a complexidade e os riscos envolvidos no consumo não regulamentado dessas substâncias.

Nos efeitos adversos agudos, observa-se a ocorrência de tremores, acne severa, retenção de líquidos e dores nas juntas. Esses impactos afetam não apenas o desempenho físico imediato, mas também a saúde geral do indivíduo (SBEM, 2022).

Já os efeitos adversos crônicos são mais pronunciados e preocupantes. Em homens, o uso prolongado de EA pode resultar na redução na quantidade de esperma, calvície, crescimento irreversível das mamas (ginecomastia) e impotência sexual. Nas mulheres, os efeitos incluem engrossamento da voz, crescimento de pelos no rosto e corpo, redução dos seios e irregularidade ou interrupção das menstruações (SBEM, 2022).

Além desses impactos diretos sobre a saúde, há riscos adicionais relacionados ao uso indiscriminado de substâncias, como a interrupção do crescimento se o consumo começar

cedo, na pré-adolescência, e o aumento do risco de infecções, como HIV e hepatite, quando agulhas são compartilhadas durante injeções de anabolizantes esteroides (BAUER *et al.*, 2023).

Portanto, é válido salientar o posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) destaca a falta de base científica para o uso de EA com fins estéticos, esportivos ou anti-envelhecimento. A SBEM ressalta que o uso indiscriminado é proibido e está associado a riscos bem documentados, levando à proibição pelo Conselho Federal de Medicina. A prevalência global do uso de EA é apontada como uma preocupação de saúde pública, com a SBEM enfatizando a necessidade de ações urgentes por parte das autoridades para coibir o uso antiético e ilegal dessas substâncias. A regulamentação e o controle rigoroso da prescrição médica de EA são destacados como medidas essenciais para proteger a saúde pública diante dos riscos sérios associados ao uso indiscriminado dessas substâncias.

Efeitos do uso de doses baixas e moderadas de EAS:

A análise dos efeitos de doses baixas a moderadas de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) no perfil lipídico e na hipertrofia muscular revelou resultados intrigantes, dando origem a reflexões substanciais sobre a relação entre a administração dessas substâncias e as respostas fisiológicas em praticantes de treinamento de resistência. O foco desta discussão está na avaliação qualitativa e quantitativa dos dados da literatura, destacando a heterogeneidade significativa encontrada nos estudos e as complexidades subjacentes aos desfechos analisados (TENÓRIO *et al.*, 2021).

Os dados encontrados demonstraram uma marcante heterogeneidade nos estudos incluídos, indicando uma considerável variabilidade nas respostas individuais ao uso de EAA. Tal variabilidade foi evidente nos efeitos sobre o

perfil lipídico e a hipertrofia muscular, com índices de heterogeneidade atingindo valores notáveis ($I^2 = 97\%$, 95% , e 91% , respectivamente). Essa diversidade nas respostas destaca a necessidade de uma abordagem personalizada ao considerar o impacto dos EAA nos praticantes de treinamento de resistência (TENÓRIO *et al.*, 2021).

A análise dos níveis de HDL-colesterol revelou resultados conflitantes entre os estudos, refletindo a complexidade das interações entre os EAA e o sistema lipídico. A divergência nos resultados dos ensaios clínicos sugere que fatores como dosagem, tipo de substância utilizada e características individuais dos participantes podem modular as respostas observadas. A constatação de resultados conflitantes em relação ao HDL-colesterol destaca a necessidade de investigações adicionais para compreender as variáveis subjacentes a essas respostas discrepantes.

A identificação de efeitos adversos em estudos, como acne, mamilos sensíveis, dores de cabeça, câibras musculares, desidratação e alterações de humor, adiciona uma camada de preocupação aos potenciais impactos negativos dos EAA. No entanto, a falta de diferença significativa nos efeitos adversos entre os grupos, conforme relatado por alguns estudos, indica uma complexidade na relação entre EAA e eventos adversos, levantando questões sobre a natureza dessas respostas e sua relevância clínica (PILLON *et al.*, 2020).

A discussão sobre o LDL-colesterol destaca novamente a inconsistência nos resultados, com apenas um estudo indicando aumento nos níveis, enquanto outros não identificaram alterações significativas. Os triglicerídeos, por sua vez, sugeriram uma diminuição significativa com o uso de EAA, mas a presença de resultados conflitantes em estudos que utilizaram predominantemente substâncias injetáveis adiciona uma camada de

complexidade à interpretação desses efeitos (TENÓRIO *et al.*, 2021).

A análise da relação dose-resposta, especialmente evidenciada por estudos que utilizaram baixas doses de EAA, ressalta a importância de considerar não apenas a presença ou ausência de efeitos, mas também a magnitude e a direção dessas respostas em diferentes contextos. A relação entre dose e resposta, embora relatada em alguns estudos, é ainda motivo de controvérsia, enfatizando a necessidade de pesquisas adicionais para esclarecer esses padrões (TENÓRIO *et al.*, 2021).

As limitações nos estudos incluídos, como a falta de cálculo do tamanho amostral, perda de seguimento e risco de viés em comparações múltiplas, devem ser reconhecidas como fatores que impactam a robustez dos resultados. A ausência de acesso à literatura cinzenta e registros de ensaios clínicos também representa uma limitação, restringindo a abrangência da revisão.

Em termos de aplicações práticas, as evidências atuais não sustentam um efeito adverso significativo de doses baixas a moderadas de EAA nos níveis de HDL-c e LDL-c, nem indicam benefícios na hipertrofia muscular. Contudo, a complexidade desses efeitos, a influência da dose e as respostas individuais variáveis destacam a importância de uma abordagem personalizada na avaliação de riscos e benefícios associados ao uso de EAA em praticantes de treinamento de resistência. O entendimento dessas complexidades é crucial para orientar práticas mais seguras e informadas no campo do treinamento de resistência (TENÓRIO *et al.*, 2021).

Influência do treinamento físico em indivíduos com idade avançada:

O envelhecimento está associado a declínios na capacidade física, destacando a perda de massa muscular e redução da força muscular,

especialmente após os 50 anos. A diminuição na força muscular é atribuída, em grande parte, à redução das propriedades contráteis do músculo, incluindo o número de fibras musculares do tipo II de contração rápida (ZOUHAL *et al.*, 2022).

A perda de função física e alterações hormonais são fatores cruciais para a saúde e longevidade em adultos mais velhos. Mudanças nas concentrações de hormônios anabólicos, como a testosterona, ocorrem com o avanço da idade, contribuindo para a diminuição do desempenho neuromuscular, da massa muscular e da densidade mineral óssea (SBEM, 2022).

Em relação a Testosterona Total, estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos do treinamento nas concentrações de testosterona em adultos mais velhos. Independentemente do protocolo de exercício, todos relataram aumentos significativos na testosterona total basal em participantes de ambos os sexos, indicando que o treinamento físico influencia positivamente os níveis desse hormônio (ZOUHAL *et al.*, 2022).

O exercício demonstrou gerar aumentos variados na testosterona total, sustentando a ideia de que é uma abordagem não farmacológica eficaz para elevar a produção de testosterona. Diferentes formas de treinamento físico, incluindo exercícios de resistência progressivos, mostraram aumentar os níveis de testosterona muscular em idosos. A revisão destaca a importância da fração livre da testosterona, indicando que diferentes formas de exercício auxiliam na manutenção dos níveis de testosterona e massa muscular em idosos (SBEM, 2022).

Apesar de alguns estudos sugerirem que os homens podem ser mais propensos a se beneficiar do treinamento físico em termos de aumento da testosterona total, os benefícios em ambos os sexos vão além da esteroidogênese. Regeneração da massa muscular, perda de peso,

prevenção de incapacidades e sarcopenia são alguns dos efeitos positivos observados (HAUNHORST *et al.*, 2022).

Embora tenha havido concordância nos aumentos de testosterona, não houve consenso sobre os efeitos do exercício nas alterações do cortisol e da insulina em idosos. Os efeitos a longo prazo dessas variáveis hormonais em resposta ao exercício em idosos permanecem menos claros.

A análise da influência do treinamento físico em indivíduos idosos mostrou-se capaz de aumentar os níveis basais de testosterona, IGF-1, SHBG, hGH e DHEA em homens e mulheres com mais de 40 anos de idade. Esses aumentos são independentes do modo, duração e intensidade dos programas de treinamento. Embora o significado clínico dessas alterações permaneça incerto, os resultados reforçam a importância do exercício como tratamento de primeira linha para disfunções endócrinas associadas ao envelhecimento. Investigações futuras devem se concentrar nos efeitos do exercício nas concentrações hormonais em indivíduos de meia-idade, onde as alterações hormonais começam a se manifestar (SBEM, 2022).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a presente revisão narrativa proporciona uma análise abrangente e aprofundada sobre a influência dos esteroides e substâncias ilícitas durante o treinamento de resistência, bem como os efeitos associados ao uso de doses baixas e moderadas dessas substâncias, e a influência do treinamento físico em indivíduos com idade avançada.

No que tange ao uso indiscriminado de esteroides anabolizantes e substâncias ilícitas, os resultados evidenciam não apenas os impactos adversos agudos e crônicos, que vão desde tremores e acne severa até preocupações mais pro-

nunciadas como a redução na quantidade de espermatozoides e o crescimento irreversível das mamas, mas também os riscos adicionais, como a interrupção do crescimento em idades precoces e o aumento do risco de infecções graves. O posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) destaca a falta de base científica para o uso dessas substâncias com finalidades estéticas, esportivas ou antienvelhecimento, reforçando a necessidade urgente de medidas regulatórias para conter o uso antiético e ilegal.

No contexto das doses baixas e moderadas de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA), a revisão destaca a heterogeneidade significativa nas respostas individuais, sugerindo a necessidade de uma abordagem personalizada ao considerar o impacto dessas substâncias nos praticantes de treinamento de resistência. A análise dos efeitos sobre o perfil lipídico e a hipertrofia muscular revela complexidades nas interações entre os EAA e o sistema lipídico, apontando para a importância de investigações adicionais para compreender essas respostas discrepantes.

Quanto à influência do treinamento físico em indivíduos mais velhos, os estudos revisados indicam aumentos significativos na testosterona total basal, independentemente do protocolo de exercício. Destaca-se que o exercício, como abordagem não farmacológica, é eficaz na elevação da produção de testosterona, oferecendo benefícios além da esteroidogênese, como regeneração da massa muscular, perda de peso e prevenção de condições como incapacidades e sarcopenia. Entretanto, os efeitos a longo prazo nas alterações do cortisol e da insulina em idosos permanecem um ponto de debate, enfatizando a necessidade contínua de pesquisas nessa área.

Em suma, os resultados e discussões apresentados nesta revisão narrativa oferecem insights valiosos para profissionais da saúde, pesquisadores e autoridades regulatórias, fornecendo uma base sólida para a compreensão dos complexos aspectos relacionados ao uso dessas substâncias em diferentes contextos, contribuindo assim para práticas mais informadas e seguras no campo do treinamento de resistência e envelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, Pascal *et al.* Body Composition of Competitive Bodybuilders: A Systematic Review of Published Data and Recommendations for Future Work. *J Strength Cond Res*, S.l., v. 3, n. 37, p. 726-732, 18 jan. 2023. DOI 10.1519/JSC.0000000000004155. Disponível em: https://journals.lww.com/nsca-jscr/abstract/2023/03000/body_composition_of_competitive_bodybuilders__a.23.aspx. Acesso em: 10 dez. 2023.

HAUNHORST, Simon *et al.* Acute effects of heavy resistance exercise on biomarkers of neuroendocrine-immune regulation in healthy adults: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, S.l., v. 1, n. 28, p. 36-52, 28 jun. 2022. DOI PMID: 35452397. Disponível em: <http://eir-isei.de/2022/eir-2022-036-article.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2023.

PILLON, Nicolas *et al.* Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity. *Nat Commun*, S.l., v. 1, ed. 11, p. 470, 24 jan. 2020. DOI <https://doi.org/10.1038%2Fs41467-019-13869-w>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981202/>. Acesso em: 10 dez. 2023.

SBEM - Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia sobre o uso de Esteroides Anabolizantes e similares para fins estéticos ou para ganho de desempenho esportivo. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/noticias/posicionamento-uso-de-esteroides-anabolizantes/>. Acesso em: 10 dez. 2023

TENÓRIO, Mário *et al.* Effects of Low-to-Moderate Doses of Anabolic Steroids on Lipid Profile and Muscle Hypertrophy in Resistance Training Practitioners: A Systematic Review with Meta-Analysis. *International journal of cardiovascular sciences*, S.l., v. 5, ed. 34, p. 531-541, 12 out. 2021. DOI <https://doi.org/10.36660/ijcs.20200107>. Disponível em: <https://www.scielo.br/ijcs/a/fqkG8rgnPX9pBSTQzvSXfKH/?lang=en#>. Acesso em: 10 dez. 2023.

WARRIER, Alec *et al.* Performance-Enhancing Drugs in Healthy Athletes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Sports Health*, S.l., 6 fev. 2023. DOI <https://doi.org/10.1177/19417381231197389>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/19417381231197389>. Acesso em: 10 dez. 2023.

ZOUHAL, Hassane *et al.* Effects of Exercise Training on Anabolic and Catabolic Hormones with Advanced Age: A Systematic Review. *Sports Med*, S.l., v. 6, n. 52, p. 1353-1368, 20 jul. 2022. DOI 10.1007/s40279-021-01612-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9124654/>. Acesso em: 10 dez. 2023.

Capítulo 4

VOGT KOYANAGI HARADA (VKH), UMA DOENÇA RARA AUTOIMUNE : REVISÃO DE LITERATURA

ISADORA CAMATA AMBROSIO¹
NILO GABARRA TAVARES PALLEY¹
RAQUEL CANABRAVA DINIZ¹

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

Palavras-chave: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; Doença autoimune

INTRODUÇÃO

A Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) é um distúrbio inflamatório que se manifesta principalmente nos olhos, caracterizado por coroidite bilateral e descolamento exsudativo da retina. Sua origem está associada a uma resposta imunológica desregulada, na qual as células T atacam erroneamente antígenos presentes nos melanócitos, células que desempenham um papel na produção de pigmento. Esse processo não apenas afeta os olhos, mas também pode ter ramificações sistêmicas, envolvendo meninges, pele, cabelo e ouvidos (MINJI SONG *et al.*, 2021).

Além de seu impacto ocular, a VKH é reconhecida como uma condição que compromete o sistema nervoso central, influenciando tanto a visão quanto a audição. A perda de tolerância imunológica aos melanócitos em várias áreas do corpo contribui para a ampla gama de sintomas observados. Desde sinais cutâneos até distúrbios no sistema auditivo, a VKH vai além da sua manifestação oftalmológica inicial (STERN; NATANELI; 2023).

Os registros históricos dessa doença remontam ao primeiro século d.C., quando a inflamação ocular associada à poliose foi inicialmente descrita. No entanto, foi somente no século 20 que detalhes mais aprofundados sobre a VKH emergiram. Vogt, em 1906, relatou um caso de iridociclite e poliose, enquanto Koyanagi, em 1929, descreveu 16 casos adicionais. Harada, em 1926, trouxe contribuições essenciais, delineando características como uveíte posterior, descolamento exsudativo da retina e pleocitose do líquido cefalorraquidiano. Essas observações combinadas levaram à identificação da VKH como uma síndrome progressiva, unindo os nomes dos pesquisadores envolvidos. A compreensão dos estágios da doença, desde o início até a fase de convalescência, é crucial

para o diagnóstico e tratamento eficaz dessa condição que afeta de tantas formas o organismo (BALTMER; LIGHTMAN; TOMKINSNETZER, 2016).

Sendo assim, a fase prodrômica apresenta curta duração de em média 3 a 5 dias e os sintomas mais comuns são a febre, meningismo (cefaleia, mal estar, náuseas, rigidez do pescoço e das costas), manifestações audiovestibulares como perda auditiva, zumbido e vertigem, e por fim, hiperestesia do couro cabeludo. Em geral, é a fase uveítica que leva o paciente a procurar o atendimento médico visto que apresenta sintomas como a uveíte, percebida pelos olhos vermelhos e irritados, visão turva, fotofobia e dor orbital. Em sequência, a fase de convalescência é marcada por achados tegumentares como alterações na cor da pele e cabelo, poliose, alopecia, vitiligo e pode durar de meses a anos. Além disso o “*Sunset glow fundus*”, achado mais característico da doença, também pode estar presente nesse período e consiste na despigmentação da coroide, o que resulta no aspecto vermelho da coroide que pode ser visualizado na angiografia fluoresceínica (BURKHOLDER, 2015).

Em um panorama médico onde muitas condições raras permanecem em relativo anonimato, a importância de explorar e discutir a Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) torna-se ainda mais crucial. Esta condição, que ultrapassa seu impacto inicial nos olhos para afetar sistemicamente diversas áreas do corpo, exige uma atenção dedicada. A VKH não é apenas uma condição oftalmológica; é um desafio clínico complexo com implicações significativas para a qualidade de vida dos afetados. Desse modo, ao abordar minuciosamente sua epidemiologia, imunofisiologia, métodos de diagnóstico e opções de tratamento neste capítulo, buscamos trazer mais atenção a essa doença rara e ao mesmo tempo fornecer informações

pertinentes sobre sua patologia. A VKH, embora possa ser uma patologia pouco conhecida, merece atenção e esforços dedicados para promover uma melhor compreensão, diagnóstico precoce e tratamento adequado. Este capítulo representa um passo significativo para apresentar os desafios e perspectivas associados à VKH, contribuindo para uma abordagem mais informada e compassiva diante dessa complexa condição de saúde.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa bibliográfica realizada no período de novembro a dezembro de 2023, por meio do estudo de livros de imunologia, bem como da pesquisa de artigos científicos nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Pubmed, e Cochrane. Os descritores utilizados foram “*Uveomeningoencephalitic Syndrome*”, “*Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada*” e “*Autoimmune Diseases*”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; estudos de pesquisas originais; relatos de caso ou revisão; e disponibilizadas na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados ou que não abordassem diretamente a proposta estudada. Ao final obtivemos uma amostra final de referências para a confecção do presente estudo.

Por fim, após a etapa de seleção dos artigos e livros e leitura minuciosa para coleta de dados, os resultados e discussão foram apresentados divididos em categorias: epidemiologia, imunofisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

O estudo da Doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) revela um quadro complexo na

sua epidemiologia global. Esta condição oftalmológica manifesta-se com maior prevalência em comunidades de etnias pigmentadas, englobando asiáticos, do Oriente Médio, hispânicos e nativos americanos. Contrastando com essa tendência, na África, a VKH surge de maneira esporádica, indicando uma dinâmica distinta em relação a outras regiões. Na Europa, observa-se uma variabilidade na prevalência, oscilando entre 0% e 3%, destacando diferenças significativas na incidência da VKH dentro do mesmo continente. O perfil demográfico da VKH aponta uma inclinação para o sexo feminino, sendo que a maioria dos diagnósticos ocorre entre a segunda e a quinta década de vida. No entanto, nota-se que a VKH também se faz presente em crianças e em indivíduos de início tardio, ampliando a abrangência demográfica da doença. Essa diversidade epidemiológica ressalta a importância de uma abordagem contextualizada e global na compreensão, diagnóstico e tratamento da VKH, reconhecendo as variantes específicas de diferentes grupos étnicos e geográficos (MANNI; SATURNO; ACCORINTI, 2023).

Na Itália, a Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) emerge como uma condição de saúde significativa, com uma notável prevalência em mulheres, abrangendo 77,7% dos casos. A idade média de surgimento da VKH é reportada em 32,6 anos, revelando uma tendência predominante em adultos jovens. Ademais, verifica-se que a enfermidade parece afetar os gêneros de maneira diferenciada, com homens experimentando seus efeitos em estágios mais precoces da vida. A amplitude etária dos diagnósticos é notável, com aproximadamente 18% dos pacientes identificados antes dos 16 anos, indicando que a VKH não poupa crianças e adolescentes. Além disso, 5,5% dos casos são diagnosticados antes dos 10 anos, enfatizando a importância de

compreender essa condição em faixas etárias mais jovens (MANNI; SATURNO; ACCORINTI, 2023).

As investigações genéticas revelam um panorama complexo das bases genéticas subjacentes à prevalência da doença Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Esses estudos apontam para a predominância do alelo DRB1-04*01 em populações do leste asiático, sugerindo uma associação genética específica nessa região. Essa descoberta ressalta a influência crítica de fatores genéticos na manifestação da VKH, destacando diferenças geográficas nas características genéticas relacionadas à doença. Além disso, a correlação significativa entre os alelos HLA-DRB4 e HLA-DRB1 com a presença da VKH em grupos afetados adiciona complexidade ao entendimento das variantes genéticas associadas à doença. Essas informações genéticas além de nos apresentar uma justificativa sobre as razões por trás das discrepâncias na prevalência da VKH, nos permitem uma compreensão mais profunda dos mecanismos genéticos subjacentes a essa condição, fornecendo perspectivas valiosas para futuras abordagens diagnósticas e terapêuticas personalizadas (STERN; NATANELI; 2023).

A VKH, ou Vogt-Koyanagi-Harada, apresenta uma incidência que desenha um panorama diversificado em escala global. No cenário japonês, essa doença ocular assume uma notável posição, contribuindo com cerca de 7% de todos os casos de uveíte. Nos Estados Unidos, a variabilidade é observada, situando-se entre 1% e 4%, enquanto no Brasil, a VKH responde por aproximadamente 3% dos diagnósticos, solidificando sua presença como uma das principais causas de uveíte não infecciosa ao lado da doença de Behçet. Esses diferentes padrões epidemiológicos atestam a complexidade intrínseca à VKH, evidenciando que a manifestação e prevalência da doença são

moldadas por fatores distintos em contextos geográficos variados. A compreensão dessas variações é crucial para uma abordagem mais eficaz no diagnóstico, tratamento e prevenção da VKH, adaptando-se às características específicas de cada região (LAVEZZO *et al.*, 2016).

Imunofisiopatologia

Os linfócitos de pacientes VKH, principalmente LTC4 (T Helper), são ativados por proteínas derivadas das tirosinases produzidas por melanócitos para a biossíntese da melanina. Por isso, essa condição afeta principalmente estruturas pigmentadas como olho, ouvido interno, meninges, pele e cabelo. A ativação dos linfócitos mediada pelas tirosinases levou à conclusão de que essas proteínas são antígenos próprios específicos para a doença VKH e devem ser apresentados aos linfócitos T através do complexo MHC 2 - peptídeo, formado na superfície da membrana dos melanócitos e possuidor de sítios específicos para essas proteínas (CARNEIRO *et al.*, 2008).

Nesse sentido, o sistema de antígeno leucocitário humano (HLA) é o locus dos genes que codificam o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que é um conjunto de moléculas da superfície celular que medeiam a interação dos leucócitos. Portanto, o HLA desempenha um papel importante na função do sistema imunológico, bem como na patogênese de doenças autoimunes, incluindo a VKH. Sob essa perspectiva, existem evidências que apontam que indivíduos que possuem os alelos do MHC humano HLA-DRB1*0404, 0405 e 0410 são mais suscetíveis a ter a doença. Isso pode ser explicado pela hipótese de que essas moléculas reconhecem um maior repertório de tirosinases e formam uma ligação mais forte com esses peptídeos. Sendo assim, as tirosinases são reconhecidas pelos linfócitos como antígenos

estranhos, desencadeando uma resposta imune contra os próprios melanócitos dos pacientes com síndrome VKH (SHI *et al.*, 2014).

Além disso, foi identificado um perfil de resposta imune predominantemente Th1 nos indivíduos que possuem a síndrome VKH. Essa diferenciação das células T CD4+ antígeno-ativadas em células Th1 efetoras é estimulada principalmente pelas citocinas IL-12 e IFN- γ , e ocorre em resposta aos peptídeos e microrganismos que ativam células dendríticas, macrófagos e células NK. Ademais, a resposta Th1 tem função de ativar macrófagos clássicos e estimular a produção de proteínas como MHC e B7 que contribuem para apresentação antigênica e ativação de linfócitos T, bem como as células Th1 também produzem fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas que contribuem para o recrutamento dos leucócitos e intensificação da inflamação (ABBAS *et al.*, 2008; GRECO *et al.*, 2013).

Por fim, as células Th17, envolvida em doenças inflamatórias e autoimunes, também foram identificadas como agentes envolvidos na patogênese da uveíte nos pacientes com VKH. Esse perfil de células, são induzidos em paralelo com Th1 e contra regulam-se mutuamente. A expressão de células Th17 pode ser justificada pela expressão aumentada em pacientes com VKH do gene que codifica a produção de IL-23, citocina responsável por perpetuar a atividade inflamatória, visto que estimula a produção de IL-17, que é a principal citocina responsável por induzir a diferenciação de células TCD4 em células produtoras de IL-17 (ABBAS *et al.*, 2008; SILPA-ARCHA *et al.*, 2016).

Diagnóstico

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) tem início no estroma coroidal, afetando progressivamente outras estruturas. Para diag-

nóstico e monitoramento eficazes da inflamação coroidal, a angiografia com indocianina verde (ICGA) e a tomografia de coerência óptica com imagem de profundidade aprimorada (EDI-OCT) são fundamentais. O ICGA é considerado o padrão ouro para avaliações e acompanhamentos na VKH. Já o EDI-OCT precisa ser considerado, especialmente, em locais onde o ICGA não está totalmente disponível. Essas modalidades têm contribuído substancialmente para uma possível melhora na resposta de pacientes ao tratamento precoce (URZUA *et al.*, 2022). Além disso, outros exames são muito utilizados para o diagnóstico. A retinografia possibilita a observação e fotografia detalhada da retina, nervo óptico e fundo do olho. A angiofluoresceinografia, também conhecida como retinografia fluoresceínica, é um exame utilizado para analisar as condições dos vasos sanguíneos da retina e da coroide, detectando lesões e problemas oculares. Já a Ultrassonografia Ocular examina a estrutura interna e a anatomia de ambos os olhos do paciente. Outros sim, o exame do LCR fornece informações essenciais para o diagnóstico etiológico e o acompanhamento de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos que envolvem órgãos banhados por esse líquido.

A literatura descreve dois fenótipos distintos de VKH: VKH de início e VKH crônico, respondendo diferentemente ao tratamento (HEBORT *et al.*, 2017). A distinção clara entre esses subtipos é crucial para o manejo adequado da VKH, sendo a "janela terapêutica" ideal entre 2 a 4 semanas após o início dos sintomas. Mesmo com a administração precoce de corticosteroides, uma porcentagem significativa de pacientes pode desenvolver a forma crônica da VKH (URZUA *et al.*, 2022).

Em 1978, a *American Uveitis Society* estabeleceu os primeiros critérios para diagnosticar a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH),

e em 1999, o I Workshop Internacional sobre Síndrome VKH revisou esses critérios, reconhecendo a natureza multissistêmica da doença. Esses critérios consideram as condições oftalmológicas em diferentes fases da doença, categorizando-a como síndrome completa, incompleta ou possível com base na presença de diversos sinais (CARNEIRO SG, *et al.* 2008).

Os critérios diagnósticos incluem a ausência de histórico de trauma ocular penetrante ou cirurgia anterior à uveíte, a inexistência de evidências clínicas ou laboratoriais de outras doenças oculares, o envolvimento ocular bilateral e a presença de achados neurológicos/auditivos ou cutâneos. É essencial notar que os achados cutâneos não devem preceder manifestações oculares ou neurológicas. Esses critérios visam facilitar a identificação precoce e o tratamento eficaz da síndrome VKH (CARNEIRO SG, *et al.* 2008).

Pacientes com perda auditiva, zumbido, tontura e manifestações associadas devem ser submetidos a testes auditivos e de equilíbrio corporal. A seleção dos exames depende da história clínica dos pacientes, e os exames audiológicos podem auxiliar no diagnóstico pela grande quantidade de pacientes envolvidos (HEBORT *et al.*, 2017).

Por ser uma doença autoimune, é necessária a realização de exames como hemossedimentação, hemograma, mucoproteína, fator reumatoide, imunocomplexos circulantes, anticorpos antinucleares, anticorpos anticolágeno II, complemento total e frações para avaliar a atividade inflamatória bem como as investigações de outros distúrbios associados (HEBORT *et al.*, 2017).

Tratamento

O tratamento da Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) concentra-se na efetiva su-

pressão da resposta inflamatória. Corticosteróides e imunossupressores são usados como as principais linhas terapêuticas adotadas.

Os corticosteróides desempenham um papel central nesse contexto. A prednisona, administrada oralmente, é essencial para o controle contínuo da inflamação, enquanto a pulsoterapia com metilprednisolona é empregada em surtos agudos para uma resposta imediata. Dexametasona e betametasona são reservadas para casos específicos, onde há suspeita de disfunção hepática e estimulação linfocitária anormal (FERREIRA, *et al.* 2020).

Imunomoduladores constituem uma alternativa valiosa para pacientes que não respondem adequadamente aos corticosteroides ou experimentam efeitos colaterais indesejados. Metotrexato, tacrolimus, ciclosporina e azatioprina são exemplos desses agentes que desempenham um papel crucial na modulação do sistema imunológico (FERREIRA, *et al.* 2020).

Quando as intervenções anteriores não resultam em resposta, a imunoglobulina intravenosa surge como uma opção adicional para controlar a inflamação (FERREIRA, *et al.* 2020).

A agilidade no diagnóstico e início do tratamento é determinante para a obtenção de uma recuperação completa. Apesar da possibilidade de total recuperação da função auditiva, lesões dermatológicas podem persistir em alguns casos (CARNEIRO SG, *et al.* 2008).

A duração do tratamento é individualizada, variando geralmente entre 6 meses e 1 ano. A interrupção prematura do tratamento deve ser evitada para prevenir possíveis recorrências da doença, reforçando a importância do acompanhamento médico regular e da aderência rigorosa às orientações terapêuticas. O enfoque no controle da inflamação, através dessas estratégias terapêuticas, visa não apenas tratar os sintomas, mas também otimizar os resultados a

longo prazo para pacientes com VKH (CARNEIRO SG, *et al.* 2008).

CONCLUSÃO

A doença de Vogt Koyanagi Harada (VKH), apesar de rara, é uma importante causa da perda bilateral da visão, bem como de manifestações tegumentares, auditivas e neurológicas, o que justifica a importância do seu estudo. Ademais, a etiopatogenia da VKH continua

sendo a mais importante questão sem resposta no tratamento e cura da doença. Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias para determinar a base imunológica e infecciosa da doença, os fatores genéticos envolvidos, bem como os desencadeantes ambientais. Isso possibilitaria um diagnóstico precoce e um tratamento cada vez mais específico que evitaria efeitos colaterais indesejados e que previnam a perda da visão e outras possíveis complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K. *et al.* Imunologia celular e molecular. Rio De Janeiro (Rj): Elsevier, 2008.

AGUILAR GONZALEZ M, *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada: treatment of recurrence after administration of 3 intravenous bolus of 1g of corticosteroids and mycophenolate mofetil. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2020 Oct. doi: 10.1016/j.ofal.2020.06.033.

BALTMER, A.; LIGHTMAN, S.; TOMKINS-NETZER, O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome – current perspectives. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), v. 10, p. 2345–2361, 2016. doi: 10.2147/OPTH.S94866.

BURKHOLDER, B. M. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Current Opinion in Ophthalmology, v. 26, n. 6, p. 506, 1 nov. 2015. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000206.

CARNEIRO, T. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada's Disease: Literature Review. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2008;12(3):419-425.

FERREIRA, MARIA CAROLINA E MATOS, IZABELLA LIMA DE E MONDELLI, MARIA FERNANDA CAPO-ANI GARCIA. Achados audiológicos na Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. CoDAS, v. no 2020, n. 5, 2020. GRECO, A. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Autoimmunity Reviews, v. 12, n. 11, p. 1033–1038, 1 set. 2013. DOI: 10.1590/2317-1782/20202019183.

HERBORT CP, JR, ABU EL ASRAR AM, YAMAMOTO JH, PAVÉSIO CE, GUPTA V, KHAIRALLAH M, *et al.* Reavaliação do manejo da doença de Vogt-Koyanagi-Harada: o fundo do pôr do sol não é mais uma fatalidade. Int Oftalmol. 2017. doi: 10.1016/j.autrev.2013.01.004.

LAVEZZO, M. M. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. Orphanet journal of rare diseases, v. 11, n. 1, 2016. doi: 10.1007/s10792-016-0395-0.

MANNI, P.; SATURNO, M. C.; ACCORINTI, M. Vogt-Koyanagi-Harada disease and COVID. Journal of clinical medicine, v. 12, n. 19, p. 6242, 2023. doi: 10.1186/s13023-016-0412-4.

SHI, T. *et al.* Association of HLA-DR4/HLA-DRB1*04 with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, v. 4, p. 6887, 10 nov. 2014. doi: 10.1038/srep06887.

SILPA-ARCHA, S. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. Autoimmunity Reviews, v. 15, n. 8, p. 809–819, ago. 2016. doi: 10.1016/j.autrev.2016.04.001.

SONG, M. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada disease – A diagnostic pitfall for neurologists. eNeurologicalSci, v. 26, n. 100390, p. 100390, 2022. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100390.

STERN, E. M.; NATANELI, N. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023.

URZUA, C. A. *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada disease: the step-by-step approach to a better understanding of clinicopathology, immunopathology, diagnosis, and management: a brief review. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, v. 12, n. 1, 12 maio 2022. doi: 10.1186/s12348-022-00293-3.

Capítulo 5

IMUNIDADE COMPROMETIDA EM CRIANÇAS COM COVID-19: UM OLHAR SOBRE A IMUNODEPRESSÃO ASSOCIADA

AMANDA PINHEIRO SERPA¹
ANA PAULA FERRAZ TOLEDO¹
BÁRBARA FERNANDES VIEIRA¹
CAMILA TAN ARCURI¹
CLAUDEMIR BORSATO DE CARVALHO NETO¹
DANIEL GALDINO DA ROCHA ALMEIDA¹
FELIPE DOS SANTOS SABOYA¹
JOSÉ NILO SABBÁ COSTA¹
LUCAS HENRIQUE FACCO¹
LUCAS WU¹
PAULO HENRIQUE YUZO HANADA¹
RODRIGO FERRAZ TOLEDO¹
RODRIGO ROMA TEIXEIRA DA CUNHA¹
VINÍCIUS NIVOLONI¹
VITÓRIA LIMA DA CRUZ FERRANTE BOSCOLI²

1. Discente – Graduação em Medicina pela Universidade de Taubaté.
2. Discente – Graduação em Medicina pelo Centro Universitário de Valença

Palavras-chave: Doença imunoprevenível; Imunodeficiência; Covid-19

INTRODUÇÃO

A imunodeficiência é um estado caracterizado pela incapacidade do sistema imunológico de funcionar efetivamente, deixando o organismo vulnerável a infecções e doenças. Tanto as imunodeficiências primárias, causadas por defeitos genéticos, quanto as imunodeficiências secundárias, resultantes de fatores externos como doenças, medicamentos ou tratamentos imunossupressores, têm impactos significativos na saúde pública.

Segundo dados epidemiológicos, estima-se que mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo vivam com algum tipo de imunodeficiência primária, sendo que muitas delas permanecem sem diagnóstico adequado. Além disso, a imunodeficiência adquirida, como a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), afeta milhões de indivíduos globalmente.

Tendo em vista o sistema imune, devemos considerar a sua forma de defesa e ação no organismo. Observa-se que este é composto pelo sistema imune inato, responsável pela imunidade natural e o sistema imune adaptativo, responsável pela imunidade adquirida. Ambos contêm componentes humorais e celulares. O sistema imune inato é composto por barreiras físico-químicas, fagócitos, sistema complemento, células “natural killer”, proteínas de fase aguda e citocinas. O sistema adaptativo é formado pelos linfócitos B e plasmócitos, responsáveis pela imunidade humoral, e pelos linfócitos T, responsáveis pela imunidade celular. Os mediadores químicos da imunidade humoral são os anticorpos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e os da imunidade celular são as linfocinas (fator de inibição do macrófago e interleucinas como IL1, IL2, dentre outras). Para entender como esses mecanismos funcionam deve-se levar em consideração a interação entre os mecanismos

de defesa inata e adaptativa. Normalmente, a resposta inata está associada ao primeiro mecanismo de ação contra patógenos, sendo na maioria dos casos suficiente para eliminar. Quando a resposta imune inata não é suficiente, são ativados os mecanismos adaptativos, que comumente os eliminam. Persistindo o estímulo antigênico, são ativados os mecanismos de hipersensibilidade (tipos I, II, III, IV), que podem não se acompanhar de manifestações clínicas. Dessa forma, quando alguns dos mecanismos de defesa são ineficazes, surgem quadros mais graves como infecções recorrentes, alergia, auto-imunidade e neoplasias.

As imunodeficiências podem ser divididas em primárias e secundárias. As primárias são divididas em oito grupos e 160 tipos diferentes descritos pela literatura. Esses oito grupos são divididos em: deficiências predominantemente humoral; deficiências predominantemente de células T; deficiências por desregulação imune; doenças auto inflamatórias; distúrbios de fagócitos; deficiências de complemento; imunodeficiências associadas a síndromes bem definidas; deficiências combinadas de células T e B.

A pandemia de COVID-19 também trouxe à tona a importância das imunodeficiências. Pacientes com imunodeficiências estão em maior risco de complicações graves após a infecção pelo coronavírus, destacando a necessidade de compreender como o sistema imunológico interage com o vírus e como as imunodeficiências podem afetar essa interação.

A COVID-19 exhibe uma fisiopatologia complexa que decorre da interação intrínseca entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema imunológico do hospedeiro. A gravidade da doença pode variar consideravelmente, e compreender sua fisiopatologia é crucial para direcionar abordagens clínicas e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Os principais elementos

dessa fisiopatologia abrangem diversos aspectos. Primeiramente, o vírus entra nas células hospedeiras por meio da ligação entre a proteína Spike (S) do vírus e o receptor ACE2, localizado nas células do trato respiratório e outros tecidos. Essa ligação facilita a entrada do vírus nas células pulmonares e de outros órgãos. Em seguida, a infecção resulta em uma resposta inflamatória nos pulmões, com células infectadas liberando citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α . Isso atrai células imunes para o local da infecção e pode causar lesões no epitélio pulmonar, contribuindo para o desenvolvimento de pneumonia. O sistema imunológico é ativado para combater a infecção, mobilizando células como macrófagos e linfócitos. Entretanto, em certos casos, pode ocorrer uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como tempestade de citocinas, que pode resultar em danos teciduais generalizados, levando à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de órgãos. Além disso, a COVID-19 está associada a distúrbios de coagulação, o que aumenta o risco de formação de trombos. A inflamação sistêmica e a resposta imunológica anormal podem contribuir para a ocorrência de microtrombos nos capilares, prejudicando o fornecimento de oxigênio e sangue aos tecidos. Ademais, o vírus pode afetar uma variedade de órgãos além dos pulmões, incluindo coração, fígado, rins e sistema nervoso, em parte devido à expressão do receptor ACE2 em diversas células e tecidos do corpo.

Conforme a infecção se desenvolve, ocorre a ativação da resposta imunológica adaptativa, envolvendo linfócitos T e B. Contudo, a exaustão das células T e a disfunção das células B podem comprometer a eficácia da resposta imune. Por fim, alguns pacientes experimentam sequelas persistentes após a infecção aguda, conheci-

das como "COVID-19 prolongada". Isso se manifesta em sintomas como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, cujos mecanismos ainda estão sendo explorados de maneira mais aprofundada.

O objetivo deste estudo foi relacionar uma associação entre COVID-19 como causa secundária de imunodeficiência celular (linfopenia) e resposta inflamatória brônquica como sequela, demonstrando a importância da vacinação em crianças para evitar complicações e óbitos em decorrência de uma doença imunoprevenível.

MÉTODO

Os dados apresentados neste estudo de caso foram coletados por meio da revisão dos registros médicos do paciente. Este processo envolveu uma análise dos métodos diagnósticos empregados, dos procedimentos de exames realizados e das terapias às quais o paciente foi submetido. Adicionalmente, realizamos uma revisão da literatura científica relevante. A sinergia dessas fontes de informação proporcionou uma compreensão abrangente do histórico do paciente, do processo de diagnóstico e do protocolo de tratamento. Essas investigações aprofundadas não apenas enriqueceram o nosso conhecimento sobre este caso, mas também fundamentaram sólidas bases para este estudo no contexto da pesquisa científica.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: Scielo, LILACS e PubMed, bem como em livros científicos recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados os descritores: Covid-19; coronavírus; imunodeficiência; doenças imunopreveníveis; imunoglobulinas. Desta busca foram encontrados 17 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2020 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 4 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, ou, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os pontos que foram mencionados na discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além de impactar o sistema respiratório, a infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica que pode resultar no desenvolvimento de imunodeficiência secundária. Durante a internação por COVID-19, o paciente experimentou não apenas comprometimento respiratório, mas também uma notável deficiência na imunidade celular, associada a uma marcante hiperreatividade brônquica. Essas condições foram refletidas por alterações nos níveis de linfócitos CD3, CD4 e CD8 (**Tabela 5.1**). Para enfrentar essa complexa resposta imunológica, a equipe médica adotou uma abordagem multifacetada. A administração de imunoglobulina endovenosa foi fundamental para compensar a deficiência imunológica, enquanto a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima visava prevenir complicações secundárias.

Além disso, corticoides inalatórios e beta-2 de curta duração foram incorporados ao plano terapêutico para controlar a hiperreatividade

brônquica. Ao longo dos meses subsequentes à alta hospitalar, o paciente manteve o uso de imunoglobulinas como parte integrante da estratégia de suporte imunológico. Agora, seis meses após a hospitalização inicial, observamos uma recuperação notável nos níveis de linfócitos CD3, CD4 e CD8 (**Tabela 5.2**).

Esta melhoria sugere uma restauração gradual da função imunológica comprometida durante a infecção por COVID-19, evidenciando a resiliência do sistema imunológico e os benefícios da intervenção terapêutica adotada. No entanto, é crucial continuar monitorando de perto a resposta imunológica do paciente para garantir uma recuperação completa e duradoura.

Tabela 5.1 Valores dos exames antes da alta hospitalar

EXAME	VALOR ANTES DA ALTA HOSPITALAR
IgA	53
IgG	449
IgM	63
C3	121
C4	27
CD3	1332
CD4	1029
CD8	267
CD19	Não fornecido

Tabela 5.2 Valores dos exames após 6 meses de alta hospitalar

EXAME	VALOR APÓS 6 MESES DE ALTA
IgA	36
IgG	998
IgM	70
CD3	Não fornecido
CD4	2951
CD8	929
CD19	1292

CONCLUSÃO

Em resumo, esse estudo destaca uma conexão crucial entre a COVID-19, que pode levar a uma imunodeficiência celular marcada pela redução de linfócitos no sangue, e a resposta inflamatória dos brônquios como resultado da infecção. Essa relação sublinha ainda mais a importância da imunização, especialmente em crianças, como uma medida preventiva vital. A vacinação desempenha um papel fundamental

na proteção contra doenças imunopreveníveis, e sua ênfase é essencial para evitar complicações graves e até óbitos decorrentes dessas enfermidades. Portanto, ao compreender as complexas interações entre a COVID-19 e o sistema imunológico, destacamos a necessidade contínua de programas de vacinação eficazes e da promoção da saúde pública para proteger a população, em especial as crianças, de possíveis complicações e ameaças à imunidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GAO, YA *et al.* Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, v. 81, n. 2, p. e93-e95, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.017.

KLASSEN, STEPHEN A. *et al.* The effect of convalescent plasma therapy on mortality among patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2021. p. 1262-1275. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.02.008.

MAGNO, E. C., BENCHAYA, A. A., MORAIS, D. B., COSTA NETO, J. T., & CUNHA, R. P. L. DA. (2022). The impact of pandemic COVID-19 on human immunodeficiency virus patients: a brief integrative literature review. *Brazilian Journal of Development*, 8(8), 60162-60178. DOI: 10.34117/bjdv8n8-344.

SEYEDALINAGHI, SEYEDAHMAD *et al.* Mortalidade por COVID-19 em pacientes com imunodeficiência e seus preditores: uma revisão sistemática. *Revista Europeia de Pesquisa Médica*, v. 1, pág. 1-17, 2022.

SHIELDS, ADRIAN M. *et al.* COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*, v. 147, n. 3, p. 870–875.e1, mar. 2021. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.

Capítulo 6

COINFECÇÃO TUBERCULOSE E HIV NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, E MORTALIDADE

ANA LAURA FONTELES SANTOS¹

JÚLIA ELIZEU OUVENEY²

LETÍCIA VITÓRIA DE SOUZA RODRIGUES³

MARIA CLARA VIEIRA DA SILVA⁴

MARIANA MOREIRA CARVALHO ALVES DA SILVA⁵

PANDORA ELOA OLIVEIRA FONSECA⁶

1. Discente - Medicina no Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)
2. Discente - Medicina na Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
3. Discente - Medicina no Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP).
4. Discente - Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
5. Discente - Medicina na Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)
6. Discente - Medicina na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Palavras-chave: Coinfecção; Tuberculose; HIV

INTRODUÇÃO

Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa granulomatosa progressiva causada pela bactéria

Mycobacterium tuberculosis, também conhecida como bacilo de Koch (BK). A contaminação acontece quando os bacilos atingem a via aérea levando a formação do foco de Ghon, uma lesão parenquimatosa causada por um processo inflamatório localizado. Com a formação desse granuloma, as bactérias se disseminam através do sistema linfático local para os linfonodos regionais e, a partir destes, os bacilos entram na circulação, passam a se disseminar por via hematogênica e se instalam nos órgãos-alvo, com isso, o sistema imune da pessoa contaminada passa atuar e é esta relação entre imunidade e patógeno que vai indicar o curso da doença.

Tuberculose representa apenas as doenças causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), com parede celular rica em lipídios, o que reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. Os BK são patógenos intracelulares, ou seja, desenvolvem-se apenas no interior dos fagócitos, além de terem a capacidade de se multiplicar e serem aeróbios.

Tipos e manifestações clínicas

Quanto aos tipos de tuberculose e suas manifestações clínicas, pode-se citar a pulmonar, a pleural, a ativa e a extrapulmonar. A Tuberculose Pulmonar é a mais frequente e pode se apresentar sob a forma primária e secundária. A TB pulmonar primária é mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maioria das vezes, de forma insidiosa. O paciente se apresenta irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e o exame físico podem ser inexpressivos. TB pulmonar secundária - Pode

ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum no adolescente e no adulto. Essa é caracterizada, principalmente, pela tosse, podendo ser seca ou produtiva. Além disso, a expectoração pode ser purulenta, com ou sem sangue. Ainda, a sudorese noturna e a anorexia são comuns. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo ser normal.

Na tuberculose pleural, a pleura é afetada por ter uma íntima relação anatômica com o pulmão e, por isso, podem ocorrer pequenos pontos subpleurais que se rompem na região pleural, levando a ativação das células e a produção de citocinas por conta da interação com o bacilo que induz uma reação de hipersensibilidade retardada e, como consequência, se iniciam os sintomas que são muito semelhantes aos da forma pulmonar com adição da dor torácica durante a respiração.

Em relação à tuberculose ativa, pode-se manifestar clinicamente semelhante à tuberculose pulmonar, com tosse crônica, hemoptise, febre intermitente e sudorese noturna. Já na extrapulmonar, outros órgãos do corpo são afetados e, nesses casos, os sintomas variam dependendo dos órgãos afetados, os quais podem ser: rins, ossos, linfonodos, meninges, entre outros.

A forma extrapulmonar ocorre com mais frequência em pessoas vivendo com HIV, especialmente aquelas com comprometimento imunológico. Uma das formas mais graves de tuberculose extrapulmonar é a tuberculose miliar que ocorre por contaminação via hematogênica e pode levar à meningite tuberculosa que é a forma mais grave de tuberculose extrapulmonar. Os sintomas são febre, fraqueza e emagrecimento, que em associação com tosse ocorrem em 80% dos casos.

Transmissão

A transmissão da doença se faz por via respiratória, pela inalação de líquidos produzidos

pela tosse ou espirro de um doente com tuberculose. As gotículas expelidas se transformam em partículas menores (núcleos de Wells). Essas partículas menores, contendo um a dois bacilos, secam e podem manter-se em suspensão no ar, além de alcançar os alvéolos, onde possuem a capacidade de se multiplicar e provocar a chamada “primo-infecção”. Outras vias de transmissão, como a pele e placenta, são raras e desprovidas de importância epidemiológica. Os bacilos que se depositam em roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersam e, portanto, não têm papel na transmissão da doença. A tuberculose não é transmitida através de apertos de mão, compartilhamento de comida, bebida ou escovas de dente, contato com roupas de cama ou assentos sanitários.

Os pacientes com exame bacteriológico de escarro positivo sustentam a cadeia de transmissão da doença. Pessoas com cultura de escarro negativa e as com TB extrapulmonar exclusivamente são desprovidas de infectividade. Pacientes com coinfeção TB/HIV, na dependência de maior comprometimento da imunidade, podem ter menos frequentemente acometimento pulmonar e apresentação cavitária da doença e, assim, também menor infectividade.

Imunopatologia

Quando as bactérias causadoras da TB entram em contato com o organismo, três situações podem ocorrer: a resposta imune inata do hospedeiro elimina completamente o agente; o sistema imune não consegue controlar a replicação dos bacilos, causando a tuberculose primária ou o sistema imune consegue conter as bactérias em granuloma, de forma latente, podendo provocar a tuberculose secundária ao escapar do sistema imune.

A infecção começa, quando os bacilos atingem os alvéolos pela via respiratória. Os bacilos de Koch são fagocitados por macrófagos alveolares que podem matar a bactéria, devido à

resposta imune inata do hospedeiro. Após a fagocitose, o macrófago libera citocinas que visam à destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação delas gera um meio desfavorável para o bacilo. Se conseguirem passar por essa primeira linha de defesa, as bactérias começam a se multiplicar dentro dos macrófagos e se difundem para as células vizinhas, como células epiteliais. Podem também migrar para outros órgãos, através do sistema linfático.

Após essa primeira reação inflamatória do sistema imune inato, os neutrófilos migram para o sítio de infecção, formando um infiltrado celular que assume a estrutura de um granuloma, o qual é fechado e calcificado. As bactérias ficam protegidas e latentes dentro do granuloma, mantidas pela resposta imune. O sistema imune falha e os bacilos começam a se replicar de forma descontrolada, tornando a doença ativa, com a manifestação subsequente de sinais e sintomas.

Diagnóstico

O diagnóstico da TB no país é realizado conforme o Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil, sendo dividido em diagnóstico clínico, imagem, diferencial, bacteriológico, histopatológico e por outros testes diagnósticos. O principal objetivo da rede de laboratórios vinculada ao controle da TB deve ser o de detectar casos de TB, monitorar a evolução do tratamento e documentar a cura no fim do tratamento. Para o diagnóstico laboratorial da tuberculose são utilizados os seguintes exames:

- Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) ou baciloscopia direta do escarro: Por ser um método simples, deve ser realizado por todo laboratório público de saúde e pelos laboratórios privados tecnicamente habilitados.

- **Cultura para micobactéria:** A cultura é indicada para os suspeitos de tuberculose pulmonar negativos ao exame direto e para o diagnóstico de formas extrapulmonares.
- **Histopatológico:** É um método empregado na investigação das formas extrapulmonares. A lesão se apresenta como um granuloma, com necrose e infiltrado de células multinucleadas. Assim, o achado de BAAR na lesão é fundamental para auxiliar no diagnóstico de TB.
- **Radiológico:** Esse exame permite a seleção de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra patologia.

Além da bacteriologia, da radiologia e da histopatologia, existem outras metodologias diagnósticas. No entanto, devido ao alto custo destes métodos, à ausência de provas consistentes quanto à sensibilidade e especificidade, eles não devem ser usados indiscriminadamente.

HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um lentivírus pertencente à família *retroviridae*. Com base nas variações genéticas e antigênicas, o HIV é dividido em dois tipos: HIV-1 e HIV-2, sendo o primeiro mais difundido e virulento (MASENGA *et al.*, 2023). Há ainda grupos separados de HIV-1, como M, O, N e o grupo mais recente P. O subtipo B tornou-se predominante em quase todas as partes da Europa e das Américas, ao passo que uma variedade de subtipos e recombinantes de intersubtipos são encontrados com a maior diversidade na África. Enquanto os vírus do grupo M dominaram a pandemia global do HIV desde o seu início, outros vírus dos grupos N, O e P não foram amplamente disseminados (BARBOSA; KALEEBU; SSEMWANGA, 2019).

No que tange à transmissão do HIV, o modo mais comum consiste na relação sexual desprotegida com uma pessoa infectada. Outros modos de transmissão incluem a transmissão de mãe para filho, o uso de agulhas contaminadas

e transfusão com sangue infectado (MASENGA *et al.*, 2023). Assim, ao adentrar no organismo, o HIV tem como principal alvo o cluster de diferenciação 4 positivo (CD4 +), expresso predominantemente nos linfócitos TCD4 +. Além do receptor CD4, o vírus também possui tropismo por receptores de quimioquinas, como o CCR5 e o CXCR4, presentes em outras células imunológicas, como macrófagos e células dendríticas (VIJAYAN *et al.*, 2017).

O vírus escapa do sistema imunológico por meio de vários mecanismos, destacando-se a regulação negativa das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, que são proteínas essenciais para a apresentação e reconhecimento do antígeno pelas células do sistema imunológico (MASENGA *et al.*, 2023). Além desse mecanismo, há também a produção de anticorpos não neutralizantes, uma vez que não ocorre o pleno reconhecimento do vírus devido a alta capacidade da glicoproteína do envelope viral, gp120, em sofrer mutações. Dessa forma, ocorre a produção de anticorpos não neutralizantes que podem se ligar à gp120, mas são incapazes de bloquear a entrada de vírus (WOODHAM, 2016).

Por fim, o vírus também desempenha um papel importante no desenvolvimento da exaustão imunológica, visto que a presença do antígeno leva à constante ativação e proliferação das células T, levando eventualmente ao comprometimento de sua função. Tais mecanismos contribuem coletivamente para a diminuição da vigilância imunológica e uma menor eliminação das células infectadas pelo HIV e, em última análise, permitindo que o vírus persista no hospedeiro (FENWICK, 2019).

Portanto, a infecção termina com a morte da célula hospedeira e uma consequente depleção de linfócitos TCD4+. Essa depleção enfraquece efetivamente o sistema imunológico, levando ao estágio da síndrome da imunodeficiência ad-

quirida (AIDS), caracterizada por uma contagem de células T CD4 + abaixo de 200 células/mm³ (VIJAYAN *et al.*, 2017).

Quanto ao diagnóstico, assim como em outras infecções, a resposta de anticorpos séricos começa com moléculas de imunoglobulina classe M (IgM), aumentando por volta do dia 20, atingindo o pico dentro de 10-15 dias e depois mudando para uma resposta de imunoglobulina classe G (IgG) mais madura, começando entre dias 30–35 dias (Hurt *et al.*, 2017). Entretanto, é válido ressaltar que existe um período variável denominado período de eclipse, no qual nenhum teste de diagnóstico existente é capaz de detectar o HIV (Hurt *et al.*, 2017). Posterior a esse período, o RNA do HIV é o primeiro marcador confiável de infecção, em que 50% dos indivíduos infectados apresentam RNA plasmático detectável em 12 dias, atingindo o pico entre 20 e 30 dias. A partir do dia 15º dia, a proteína p24 do capsídeo do HIV-1 atinge níveis detectáveis no plasma (DELANEY, 2016).

O tratamento eficaz surgiu no final da década de 1990 e atualmente existem várias classes de medicamentos anti-HIV eficazes, que têm como alvo diferentes fases do ciclo de vida do vírus nas células humanas. Eles são usados em combinação para prevenir a resistência aos medicamentos e são eficazes em > 70% dos pacientes, reduzindo a carga viral no sangue para níveis indetectáveis (ou seja, < 50 partículas virais/ml de sangue) e permitindo que a contagem de células T CD4 + no sangue suba para níveis próximos dos normais (>500 células/mm³ sangue) (Lucas; Nelson, 2015).

Dinâmica da coinfeção

Como mencionado, a TB é transmitida de pessoa para pessoa através de núcleos de gotículas transportadas pelo ar. Após a resposta imunológica do organismo, o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sobrevive em granulomas

na forma de infecção latente e a grande maioria dos indivíduos infectados não desenvolve sua forma ativa (IGNATIUS; SWINDELLS, 2022). Em indivíduos HIV positivos, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana promove a depleção das células do sistema imunológico, o que torna difícil ao organismo limitar eficazmente o crescimento e a disseminação do MTB, aumentando assim o risco de TB pulmonar ativa e a sua transmissão extrapulmonar (ESMAIL, 2018).

Os mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV leva a uma maior susceptibilidade à tuberculose permanecem não muito bem compreendidos. Entretanto, a apoptose de macrófagos demonstra ser um componente chave deste mecanismo. Em pessoas com infecção pelo HIV, os macrófagos parecem estar deslocados para o fenótipo ativado M2, em vez do fenótipo M1. Portanto, há uma redução da atividade induzível do óxido nítrico sintase e a redução da atividade do óxido nítrico nos macrófagos causa comprometimento da apoptose do bacilo da tuberculose (WALTER *et al.*, 2016). Além disso, diante de níveis mais baixos de óxido nítrico, a produção de interferon gama é diminuída, interferindo no processo de formação do granuloma característico da tuberculose. Consequentemente, com granulomas mal formados, o controle do patógeno pelo hospedeiro fica comprometido.

Por fim, os macrófagos infectados com HIV liberam uma menor quantidade de fator de necrose tumoral alfa, o que também reduz a resposta apoptótica dos macrófagos à infecção por TB. Como já citado, em pessoas com infecção por HIV, as células T CD8 + são reduzidas em número, e é hipoteticamente possível que isto aumente a susceptibilidade de pessoas infectadas por HIV a doenças pulmonares, como a tuberculose (TORNHEIM; DOOLEY, 2017). Outrossim, 15% dos indivíduos infectados pelo

HIV têm chances de desenvolver a síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à TB (TB-IRIS) após o início da terapia antirretroviral. A TB-IRIS consiste em uma resposta inflamatória desregulada amplamente imuno-mediada, causada pela ativação de corpúsculos inflamatórios. As manifestações clínicas incluem principalmente a conversão de TB pulmonar latente em TB pulmonar ativa (BELL; NOURSADEGHI, 2018).

Pacientes com coinfeção HIV-TB apresentam baixa imunidade e menor carga bacteriana no escarro. Portanto, suas manifestações clínicas e de imagem são mais atípicas. As taxas de detecção de métodos convencionais para TB, como baciloscopia de escarro, cultura de escarro e teste cutâneo tuberculínico são baixas (YANG, 2022).

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise, a partir da literatura, do perfil epidemiológico da coinfeção TB/HIV e sua distribuição no Brasil.

MÉTODO

O estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura em que a busca foi realizada em bases de dados eletrônicas, tais como ISI *Web of Science*, Scopus, Scielo e PubMed/MEDLINE. Adicionalmente, foram analisadas as referências dos artigos selecionados e dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, obtidos através do Boletim Epidemiológico de Tuberculose.

Os descritores utilizados foram: “HIV”, “tuberculose” ou “*tuberculosis*”, “Brasil” ou “*Brazil*” e “co-infecção” ou “*coinfection*”. Referente aos critérios adotados para a inclusão neste estudo foram utilizados apenas artigos com: (a) publicação em língua portuguesa ou inglesa; (b) período de publicação compreendido entre 2002 e 2023; (c) tema adequado ao

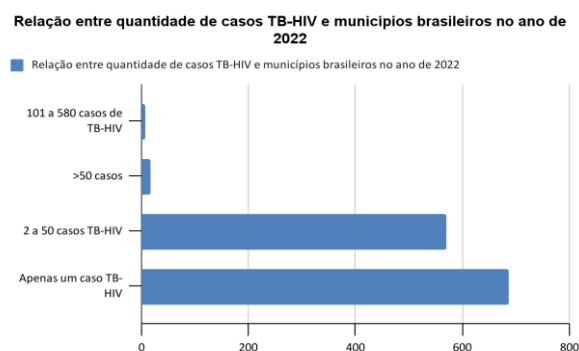
proposto neste trabalho. Os critérios de exclusão consistiram em: teses, dissertações, relatos de casos e monografias.

Por se tratar de dados secundários e de domínio público, o estudo não necessitou de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

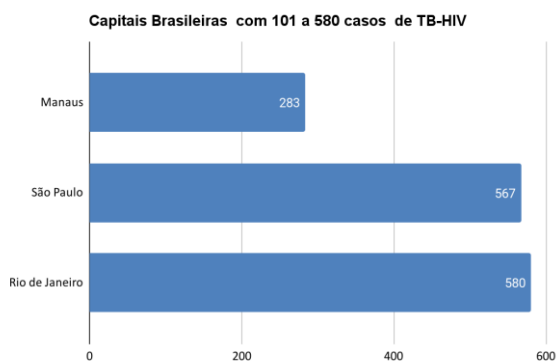
A tuberculose é considerada como uma das principais causas de morte de pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência adquirida, ainda permanece como fator de risco para progressão da TB em pessoas infectadas (KAWATSU *et al.*, 2022). Em 2021, 10,6 milhões de pessoas no mundo ficaram doentes por TB, com aumento de 4,5% em relação ao ano anterior e 187 mil pessoas com HIV coinfectadas com TB vieram ao óbito. No Brasil, no período de 2001 a 2020, foram notificados 133.830 casos novos de coinfeção TB-HIV. Ademais, durante 2020, 1273 municípios brasileiros apresentaram um caso ou mais de TB-HIV. (BRASIL, 2023). O gráfico abaixo demonstra a relação entre a quantidade de casos TB-HIV e quantidade de municípios brasileiros em que essa condição foi notificada pelas instituições de saúde (**Gráfico 6.1**).

Gráfico 6.1 Relação entre quantidade de casos TB-HIV e quantidade de municípios brasileiros que notificaram os casos no ano de 2022. Adaptada de BRASIL, 2023



Estima-se que oito municípios tiveram de 101 a 580 casos de coinfeção, o que significa a maior frequência de casos. Analisou-se, também, maior distribuição de casos em três capitais litorâneas no Brasil como pode ser observado abaixo (**Gráfico 6.2**), que relaciona as capitais com a quantidade de casos de coinfeção.

Gráfico 6.2 Capitais brasileiras como Manaus com 283 casos de coinfeção TB-HIV, São Paulo com 567 e Rio de Janeiro com 580. Adaptada de BRASIL, 2023



Perfil epidemiológico

A tuberculose atinge principalmente indivíduos subnutridos, diabéticos, usuários de tabaco, álcool e portadores de HIV/Aids. Esses portadores possuem um risco de desenvolver TB ativa 26 vezes maior do que aqueles que não possuem o vírus, resultando na coinfeção tuberculose-vírus da imunodeficiência humana (TB/HIV), responsável pelo aumento na mortalidade por tuberculose, que pode ser quase três vezes maior nesses casos quando comparados a pacientes soronegativos (GASPAR, 2016).

A coinfeção TB/HIV apresenta um perfil predominante, caracterizado por pessoas do sexo masculino, em idade economicamente ativa e com baixa escolaridade. A cor/raça apresentou-se como um fator relevante nessa incidência, sendo negros mais acometidos do que brancos, além de existir disparidade nos números de morbimortalidade em pacientes negros, que apresentaram o dobro da mortalidade em

relação aos brancos em decorrência da coinfeção. A heterossexualidade também pode ser um critério associado à coinfeção, que possui uma taxa menor entre homossexuais, entretanto, os estudos sobre esse grupo permanecem escassos (BASTOS, 2019).

No Brasil, houve uma alteração na distribuição dos casos de coinfeção: as taxas de incidência aumentaram nas regiões Norte e Nordeste do país, apesar de possuírem menor prevalência (MIRANDA, 2017). A tuberculose pulmonar apresentou-se como a forma mais prevalente da tuberculose na coinfeção, tendo como principais sintomas em pacientes imunossuprimidos pela presença de tosse crônica por pelo menos duas ou três semanas, com febre à noite, perda de peso, anorexia, astenia e sudorese noturna (OLIVEIRA, 2018).

Diagnóstico

Pessoas que convivem com o HIV (PVH) têm risco aumentado para adoecer por tuberculose, que é a principal causa de morte nesta população. Durante as visitas às unidades de saúde, é fundamental que os profissionais de saúde questionem os pacientes sobre febre, tosse, perda de peso ou sudorese noturna. A presença desses sintomas desencadeia a investigação para TB ativa, incluindo exames como radiografia de tórax, cultura de escarro e teste molecular (TRM-TB) ou baciloscopia, dependendo dos sintomas e/ou órgãos afetados (CVE, 2017).

O tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTb) diminui o risco de TB ativa. O rastreamento é realizado em pacientes assintomáticos no início do acompanhamento médico, envolvendo inicialmente radiografia de tórax e prova tuberculínica com derivado proteico purificado (PPD).

Tratamento

A combinação de rifampicina com determinados Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídicos (ITRNN) e/ou Inibidores de Protease (IP) pode gerar interações farmacológicas no sistema microssomal hepático. Isso pode resultar na redução dos níveis séricos dos medicamentos antirretrovirais, aumentando, por conseguinte, o risco de falha terapêutica e desenvolvimento de resistência do HIV. Por esse motivo, o Ministério da Saúde recomenda o uso de esquemas antituberculose que incluam rifampicina e de esquemas anti-retrovirais que incluam drogas potentes, cujo uso concomitante com rifampicina não tenham seus níveis séricos reduzidos significativamente.

Adicionalmente, sempre que possível, é recomendável aguardar a estabilização do quadro clínico após o início do tratamento antituberculose. Nesse contexto, procede-se à avaliação da contagem de linfócitos T-CD4+, da quantificação da carga viral e, eventualmente, a indicação da terapia anti-retroviral.

Em seus estudos, Miranda LO destaca que o tempo entre diagnóstico e início do tratamento, além das dificuldades de acesso aos serviços de saúde e a longa duração do tratamento da tuberculose, resultam em uma taxa de cura de, no máximo, 50% dos casos (MIRANDA, 2017).

Mortalidade

Embora estudos demonstrem que a TARV tem o potencial de prevenir mortes entre indivíduos coinfectados TB/HIV, constatou-se que apenas metade dos pacientes com essa coinfeção estão atualmente em uso dessa terapia, evidenciando uma lacuna significativa entre a recomendação clínica e sua implementação efetiva. Além disso, indivíduos com tuberculose e com infecção pelo HIV apresentam taxas de mortalidade podendo chegar a 20%, quase três

vezes maior do que aquela em pacientes soronegativos (MIRANDA, 2017).

No ano de 2020, entre as 10 milhões de pessoas afetadas pela tuberculose, foram registrados 214 mil óbitos relacionados à coinfeção TB/HIV (*GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT*, 2021).

Desafios e adesão ao tratamento

Um estudo no Rio de Janeiro (SILVA E CARDONO, 2014) identificou fatores determinantes para uma adesão efetiva ao tratamento, destacando a qualidade da relação entre profissionais de saúde e pacientes. No entanto, a longa duração do tratamento e as preocupações com os efeitos colaterais contribuíram para uma taxa de abandono de 13%. Os participantes também expressaram dificuldades na compreensão da terapia medicamentosa e se sentiram pouco compreendidos pelos profissionais de saúde em relação às suas preocupações e queixas relacionadas à medicação.

Além disso, as dificuldades que influenciam a não-adesão e o abandono do tratamento de TB em pessoas vivendo com HIV abrangem questões educacionais e socioeconômicas limitadas, os hábitos de vida prejudiciais à saúde, escassez de recursos para alimentação e transporte, consumo de álcool e substâncias ilícitas, a não-aceitação do diagnóstico e a falta de conhecimento sobre a evolução clínica e importância do tratamento (PEREIRA, 2012).

O principal desafio do tratamento da coinfeção TB/HIV no Brasil concentra-se na integração dos programas de controle de TB e HIV/Aids. No Plano Nacional de Controle de Tuberculose, preconiza-se que todos os pacientes com tuberculose sejam testados para HIV, entretanto, as taxas de execução e de pedidos desse teste são baixas, sendo que mais da metade dos arquivos de pacientes com tuberculose constavam com teste de HIV “em

progresso” ou sem realizar (OLIVEIRA, 2018). Há a possibilidade de que esses arquivos tenham sido vítimas de falhas estruturais de serviços de saúde, tais como perdas de exames, atraso em recebimento de resultados, falta de atualização do sistema e dificuldade de acesso a laboratórios. Toda essa conjuntura de fatos compromete o diagnóstico precoce de TB-HIV, que possui taxa de cura da TB no máximo em 50% dos casos. (MIRANDA, 2017).

CONCLUSÃO

Nessa revisão, foi possível constatar que a coinfeção TB/HIV possui maior ocorrência em capitais com população superior a um milhão de habitantes e é mais distribuída na região litorânea do país. Os mais afetados são indivíduos do sexo masculino, em idade economicamente ativa, baixa escolaridade, de cor negra e heterossexuais. Muitos casos de coinfeção ainda são subnotificados devido principalmente a falhas estruturais, como a não-realização de

testes de HIV em pessoas com TB, o que afeta a base de dados nacional e prejudica o diagnóstico.

A longa duração do tratamento, preocupações com efeitos colaterais das medicações, problemas na relação entre profissionais da saúde e pacientes são as principais questões que afetam a adesão ao tratamento da coinfeção e, consequentemente, contribuem para que a taxa de mortalidade dos pacientes, que já possuem risco elevado para desenvolverem tuberculose devido à fragilidade provocada pelo vírus HIV, seja no máximo de 50% nos casos.

Apesar dos esforços contínuos dos programas de controle de TB e HIV/Aids, a coinfeção segue sendo um desafio para a saúde pública nacional, exigindo que haja maior atenção às falhas estruturais de serviços de saúde e ao paciente, que deve possuir participação ativa em seu tratamento para minimizar o abandono e possíveis falhas terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELL, LUCY CK; NOURSADEGHI, MAHDAD. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 2, p. 80-90, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Boletim Epidemiológico: Coinfecção TB-HIV | 2022. Disponível em: link. Acesso em: 30 dez 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Boletim Epidemiológico: Tuberculose | 2022. Disponível em: link Acesso em: 30 dez 2023.

DELANEY, KEVIN P. *et al.* Time until emergence of HIV test reactivity following infection with HIV-1: implications for interpreting test results and retesting after exposure. *Clinical infectious diseases*, p. ciw666, 2016.

ESMAIL, HANIF *et al.* The immune response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-coinfected persons. *Annual review of immunology*, v. 36, p. 603-638, 2018.

FÁTIMA, LEDA; ANGÉLICA, ANA; SAKABE, SUMIRE. Guia básico para prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2017.

FENWICK, CRAIG *et al.* Esgotamento de células T na infecção pelo HIV. *Revisões imunológicas*, v. 292, n. 1, pág. 149-163, 2019.

GASPAR RS, NUNES N, NUNES M, RODRIGUES VP. Temporal analysis of reported cases of tuberculosis and of tuberculosis-HIV co-infection in Brazil between 2002 and 2012. *J bras pneumol [Internet]*. 2016Nov;42(6):416–22. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000054>.

HURT, CHRISTOPHER B. *et al.* Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. *Sexually transmitted diseases*, v. 44, n. 12, p. 739-746, 2017.

HURT, CHRISTOPHER B. *et al.* Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. *Sexually transmitted diseases*, v. 44, n. 12, p. 739-746, 2017.

IGNATIUS, ELISA H.; SWINDELLS, SUSAN. Update on Tuberculosis/HIV Coinfections: Across the Spectrum From Latent Infection Through Drug-Susceptible and Drug-Resistant Disease. *Topics in antiviral medicine*, v. 30, n. 2, p. 464, 2022.

KAWATSU, LISA *et al.* Epidemiology of coinfection with tuberculosis and HIV in Japan, 2012–2020. *Western Pacific Surveillance And Response Journal*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 6-12, 1 jan. 2022. World Health Organization, Western Pacific Regional Office. <http://dx.doi.org/10.5365/wpsar.2022.13.1.896>.

LUCAS, SEBASTIAN; NELSON, ANN MARIE. HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of pathology*, v. 235, n. 2, p. 229-241, 2015.

MASENGA, SEPISO K. *et al.* HIV–Host Cell Interactions. *Cells*, v. 12, n. 10, p. 1351, 2023.

miranda lo, araujo gbf, carvalho ml, silva smf, andrade dfr, moreira am, *et al.* Aspectos epidemiológicos da coinfecção Tuberculose/HIV no Brasil: revisão integrativa. *Rev Pre Infec e Saúde*.2017;3(3):59-70. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/5848>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dados Epidemiológicos da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022.

OLIVEIRA, LAYZE BRAZ DE; COSTAR, CHRISTEFANY RÉGIA BRAZ; QUEIROZ, ARTUR ACELINO FRANCISCO LUZ NUNES; ARAÚJO, TELMA MARIA EVANGELISTA DE; SOUSA, KARINNA ALVES AMORIM DE; REIS, RENATA KARINA. análise epidemiológica da coinfecção tuberculose/HIV *Cogitare Enfermagem*, vol. 23, núm. 1, e51016, 2018 Universidade Federal do Paraná DOI: <https://doi.org/10.5380/ce.v23i1.51016>.

PEREIRA, MANOEL SF; TAVARES, IZAILDO; LIMA, KELANNE S; NEYVA, PATRÍCIA CP. Pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfeção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. 2012. doi: 10.1590/S1983-14472012000200020.

SILVA JB, CARDOSO GCP, NETTO AR, KRITSKI AL. Os significados da comorbidade para os pacientes vivendo com TB/HIV: repercussões no tratamento. *Physis*. 2015 ;25(1):209-29. doi: 10.1590/S0103-73312015000100012.

TORNHEIM, JEFFREY A.; DOOLEY, KELLY E. Tuberculosis associated with HIV infection. *Microbiology spectrum*, v. 5, n. 1, p. 5.1. 30, 2017.

VIJAYAN, K. V. *et al.* Pathophysiology of CD4+ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections, *Front. Immunol.*(2017). 2017.

WALTER, NICHOLAS D. *et al.* Adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* to impaired host immunity in HIV-infected patients. *The Journal of infectious diseases*, v. 214, n. 8, p. 1205-1211, 2016.

WOODHAM, ANDREW W. *et al.* Human immunodeficiency virus immune cell receptors, coreceptors, and cofactors: implications for prevention and treatment. *AIDS patient care and STDs*, v. 30, n. 7, p. 291-306, 2016.

YANG, QIAOLI *et al.* Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine*, v. 101, n. 35, 2022.

Capítulo 7

ATUAIS TECNOLOGIAS PARA O CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

KAROLINE PETRICIO MARTINS¹

ALEXANDRA BERNDT RAZEIRA CRISIOVANNI¹

ELIZEU MACHADO²

REGIANE APARECIDA FRANÇA DOS SANTOS³

FABRÍCIO SALLES ROSA SOLAK⁵

CICERA ANDRESSA LOPES E VASCONCELOS⁶

LETICIA DA SILVA CASTILHO SIEDSCHLAG²

DALVA DE SOUZA CARDOSO²

MAXILENE PADILHA GONÇALVES GOMES³

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR⁸

IVANA PEREIRA DA SILVA³

RITA NIEPSUÍ⁴

MARIA JOSÉ DOS SANTOS CARDOSO³

ENZO MARTINS DE MARCO SANTOS⁷

1. Discente - Mestrado em práticas de Saúde UFPR- Enfermeira CHC UFPR EBSEH

2. Discente - Enfermagem CHC UFPR EBSEH.

3. Discente - Técnica de enfermagem CHC UFPR EBSEH

4. Discente - Técnica de enfermagem MEAC EBSEH

5. Discente - Neonatologista CHC UFPR EBSEH

6. Discente - Enfermagem MEAC EBSEH

7. Discente - Medicina UNIFAPI Curitiba

8. Discente- Fisioterapeuta Doutorado Ciências da Reabilitação UEL/UNOPAR- CHC UFPR EBSEH

Palavras-chave: Equipe de enfermagem; Diabetes Mellitus; Tratamento; Desenvolvimento tecnológico; Terapêutica

INTRODUÇÃO

Há um crescente aumento do número de pessoas que são atingidas por doenças crônicas degenerativas, o que acaba por gerar um desafio para os serviços de saúde e para a população (SOUZA, HORTA, 2017). O diabetes mellitus (DM) é exemplo, sendo considerada uma epidemia mundial, com altas taxas de morbidade e mortalidade (BARBOSA, SOUZA, 2018).

O DM é reconhecido por hiperglicemia crônica associada a distúrbios no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Essa alteração no metabolismo se deve as alterações na produção e secreção da insulina (SILVA *et al.*, 2022). Essa enfermidade pode ser classificada em Diabetes tipo 1, mais comum na infância e adolescência, e diabetes tipo 2, que acomete principalmente adultos (ALVES, 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de indivíduos com DM é de 415 milhões de pessoas e 193 milhões ainda não obtiveram diagnóstico. Estima-se que no ano de 2040 cerca de 642 milhões de indivíduos serão acometidas mundialmente por essa enfermidade. Ao se considerar o Brasil, sabe-se que 14,2 milhões de pessoas são acometidas pelo DM (IDF, 2015).

Dados apresentados pelo estudo de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (BRASIL, 2016), que é realizado anualmente, constatou que há uma tendência de crescimento na prevalência de indivíduos com DM, sendo observado um aumento de 35% no período de 10 anos (2006-2015). Esse aumento pode estar associado ao envelhecimento populacional, com o aumento de tecnologias que prolongam a expectativa de vida, bem como devido a urbanização, sedentarismo e obesidade (BARBOSA, SOUZA, 2018).

Para lidar com esses números e buscar a regressão da mortalidade, surge um grande impacto econômico por parte dos serviços de saúde, devido aos custos de tratamento, das complicações, além do investimento de novas tecnologias, visando a melhora na qualidade de vida dos portadores. Por isso o desenvolvimento científico se tornou um forte aliado para o surgimento de novas tecnologias, capazes de diagnosticar precocemente e fornecer a terapêutica adequada (FERREIRA, 2022).

Foi a partir do século XX que começaram a ocorrer avanços significativos nas tecnologias criadas para o tratamento do diabetes. Esses avanços proporcionaram que uma quantidade significativa de pacientes obtivesse melhora nos resultados, além de facilitar o manejo da enfermidade e facilitaram o conhecimento sobre as variações glicêmicas (SBD, 2015).

Com a implementação dessas novas tecnologias, resultantes dos investimentos em pesquisas científicas, são continuamente incorporadas à área de saúde, tais como novos tratamentos, equipamentos e novos medicamentos. Essas novas tecnologias são apresentadas aos profissionais de saúde constantemente e requerem novos conhecimentos, exigindo dos profissionais atualização e capacitação (BARBOSA, SOUZA, 2018).

Por isso os profissionais da saúde, em especial a equipe de enfermagem, necessitam estar atualizada técnica e cientificamente, de forma que esteja ciente das novas tecnologias que compreendem a diabetes mellitus, auxiliando no cuidado, no bem-estar e sendo capaz de passar esse conhecimento, tornando-os capacitados a darem continuidade a esse tratamento, de forma eficaz, fora do ambiente hospitalar.

Desse modo, o objetivo geral desse estudo é analisar a atuação da equipe de enfermagem frente as novas tecnologias para controle do DM.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa e caráter exploratório, que consiste em um método de pesquisa que envolve a sistematização e publicação dos resultados de uma pesquisa bibliográfica em saúde para que possam ser úteis na assistência, acentuando a importância da pesquisa acadêmica na prática clínica. O principal objetivo da revisão integrativa é a integração entre a pesquisa científica e a prática profissional no âmbito da atuação profissional (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

Semelhante aos estágios da pesquisa convencional, a revisão integrativa foi dividida em seis etapas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, amostragens e busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

Na primeira etapa: delimitou-se como tema de estudo dos avanços terapêuticos para controle da DM, sob o olhar de um enfermeiro. E questionou-se, como a atuação da equipe de enfermagem frente as novas tecnologias para controle do DM?

Na segunda etapa: estabeleceu-se como critério de inclusão a busca de artigos completos, disponíveis on-line e na íntegra, publicados em periódicos nacionais e internacionais, em língua portuguesa e em inglês, no período de 2013 a 2023. Foram excluídos os artigos que não apresentassem correspondência com o objetivo proposto e com os critérios de inclusão.

Para a seleção de artigos foram utilizadas as Bases de dados Eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

(MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por intermédio da Biblioteca virtual de saúde (BVS).

Os descritores selecionados, para a realização da pesquisa, ocorreram através da consulta de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em busca de descritores específicos para a indexação de artigos científicos, encontrando-se os termos: equipe de enfermagem, diabetes mellitus, tratamento, desenvolvimento tecnológico, terapêutica. A estratégia de busca utilizada incluiu os descritores com as seguintes combinações: equipe de enfermagem *and* diabetes mellitus *and* tratamento; diabetes mellitus *and* desenvolvimento tecnológico; diabetes mellitus *and* terapêutica (Fluxograma 1).

Na terceira etapa: foi elaborado um instrumento para registrar a caracterização dos artigos de acordo com a autoria, o título, base de dados, ano de publicação, objetivo e resultados, apresentados na tabela 1.

Na quarta etapa foi realizada a leitura sistemática dos resumos e posterior leitura exaustiva dos artigos selecionados. Na quinta etapa obteve-se a realização da discussão dos achados mais importantes do estudo, confrontando os autores e, assim, obtendo novas sugestões para a melhoria no âmbito da saúde.

Como sexta etapa: apresentamos a revisão e síntese do conhecimento de maneira descritiva, respaldando a discussão nos teóricos da temática.

Foram respeitados os princípios, da Resolução do COFEN 311/2007, de honestidade e fidedignidade bem como os direitos autorais no processo de pesquisa, especialmente na divulgação de seus resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sobre o DM sob o contexto dos avanços tecnológicos, de acordo com os estudos publi-

cados (**Tabela 7.1**), observou-se que o profissional de enfermagem necessita de atualizações e capacitações que possibilitem o acompanhamento dos avanços e atuação adequada possibilitando o manejo adequado ao paciente com DM, bem como a implementação de estratégias e ações condizentes com a realidade, visto que diversos são os métodos utilizados na atualidade, como a possibilidade de monitoramento das taxas de glicemia sem a necessidade de “furar” o dedo com a agulha ou lanceta e, ainda, da infusão contínua de insulina também sem a necessidade de injeções múltiplas no subcutâneo visando a uma melhor adesão ao tratamento e controle glicêmico.

O ano de 2018 foi o que apresentou maior número de estudos. Entretanto, apesar da relevância acerca do tema, não foram encontrados estudos publicados acerca de inovações tecnológicas para o DM nos últimos 3 anos. Observa-se que o número de publicações de dados periódicos nacionais na Região Sul foi maior do que em outras regiões, totalizando três trabalhos publicados. Na Região Sul e Sudeste, concentraram-se as principais escolas acadêmicas formadoras de profissionais de excelência, tornando-

a um centro científico, além de estarem presentes nessa região os maiores programas piloto de saúde.

As publicações selecionadas apresentaram a relevância do enfermeiro para a adesão ao paciente com diabetes mellitus ao tratamento, reafirmando que a utilização de práticas adequadas é fundamental para esses indivíduos entenderem sobre a enfermidade e poder controlá-la de forma adequada. Por isso, a implementação de estratégias adotadas pelos profissionais de enfermagem deve ser discutida, de modo que seja possível melhorar a atuação desses profissionais.

Entretanto, é possível observar a precariedade de estudos acerca das novas tecnologias utilizadas no tratamento da diabetes mellitus, o que demonstra uma limitação do estudo e necessidade de uma maior exploração dessa temática.

Nesta revisão, abordam-se os dois principais eixos temáticos encontrados, sendo discutido a seguir sobre a atuação da equipe de enfermagem e as atualizações acerca das novas tecnologias relacionadas ao DM disponíveis no mercado.

Figura 7.1 Artigos incluídos para compor a revisão integrativa, Santa Catarina, Brasil, 2023

	AUTORES	ANOS	TÍTULOS	TIPOS DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	ESTADO
A1	CHAVES, TEXEIRA, SILVA, 2013	2013	Percepções de portadores de diabetes sobre a doença: contribuições da Enfermagem	Estudo descritivo, qualitativo	O enfermeiro está diretamente ligado com o controle da diabetes, a partir do momento que realiza os cuidados e orientações da automonitorização da doença.	PE
A2	CARVALHO, SILVA	2016	A importância da assistência de enfermagem ao paciente Portador de diabetes mellitus: revisão bibliográfica	Revisão bibliográfica	O enfermeiro é uma peça-chave e de fundamental importância nos cuidados ao paciente com diabetes mellitus, e a maneira como irá acolher e cuidar dos sujeitos na hora do atendimento contribuirá para que haja o restabelecimento da saúde deles.	SP
S	TESTON <i>et al.</i>	2018	Perspectiva de enfermeiros sobre educação para a saúde no cuidado com o Diabetes Mellitus	Estudo descritivo, qualitativo	Ainda existem lacunas na estruturação das políticas públicas de saúde, em especial no processo de gestão e assistência a pessoas com diabetes, o que limita quantitativamente e qualitativamente o desenvolvimento de ações educativas e atuação do enfermeiro.	RS
A4	SILVA <i>et al.</i>	2018	Consulta de enfermagem às pessoas com Diabetes Mellitus: experiência com metodologia ativa	Relato de caso	O processo ensino-aprendizagem favoreceu a integração do ensino com o serviço e usuários, contribuiu para a implantação e aplicação do processo de enfermagem e fortaleceu a formação a partir do reconhecimento do perfil epidemiológico para o cuidado de enfermagem.	RS
A5	DOMINGUES <i>et al.</i>	2020	Experiência do enfermeiro com o uso da tecnologia em cuidados com o paciente com diabetes	Relato de caso	A tecnologia educativa de cuidado por meio de cartilha de orientações às pessoas com diabetes poderá estimular as pessoas a procurar mais informações em relação ao conhecimento sobre diabetes, manter os hábitos de vida saudáveis, com vistas à promoção do autocuidado em diabetes.	RS
A6	PAULA, ANDRADE	2013	Atuação do enfermeiro na prevenção de hipertensão arterial e Diabetes Mellitus na família	Revisão bibliográfica	Os resultados indicam que – se bem preparados – os enfermeiros podem dar assistência pertinente aos problemas de saúde familiares e orientação aos responsáveis sobre como tratar diversas patologias e, entre elas, ao doente que apresenta hipertensão e/ou Diabetes Mellitus.	PE
A7	BARBOSA, SOUZA	2018	Perspectivas para a enfermagem face aos avanços tecnológicos no controle do diabetes	Estudo descritivo	A Enfermagem precisa estar atualizada quanto às diferentes possibilidades disponíveis no mercado para o controle do diabetes sabendo informar, orientar e operar, quando preciso.	MG

Novas tecnologias relacionadas ao DM

O DM é definido como uma enfermidade que não tem cura e, por isso, se controle é essencial para a minimização de riscos, que podem acometer rins, circulação e afins. O tratamento dessa patologia é o mesmo instituído desde a década de 80 na rede pública de atenção à saúde no Brasil, sendo compreendido pelas medicações de via oral, que são a metformina e a classe das sulfonilureias e de insulina Regular e NPH (TESTON *et al.*, 2018).

Como recurso comumente utilizado para a aferição da glicemia e controle da mesma, o glicosímetro e tira testes são o instrumento mais utilizado, podendo ser utilizado agulhas ou lancetas para a retirada do sangue. Entretanto, é importante ressaltar que as lancetas são um método mais seguro, que evita o contato com o perfurocortante e o contágio de outras enfermidades cãs ocorra a lesão (SILVA *et al.*, 2018; BRASIL, 2013).

Como adventos tecnológicos que surgiram, na atualidade já podem ser utilizadas as insulinas que apresentam ação ultrarrápida, apresentando início do tempo de ação inferior a 15 minutos e as insulinas de ação prolongada, de até 24 horas. Essa última pode ser eficaz para a minimização de casos de hipoglicemia noturna e ambas são mais seguras pois minimizam o risco cardiovascular, entretanto, apesar dos benefícios, seu custo é mais elevado (SIEGMUND *et al.*, 2017).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016) também aborda acerca do uso das canetas injetoras substituindo a seringa convencional. Esse recurso pode ser um meio prático, com uma estética melhor e menos impactante, além de apresentar um manuseio mais fácil, sendo menos indolor devido as agulhas mais finas e não precisam ser armazenadas na geladeira, facilitando seu uso para aqueles indivíduos que trabalham ou passam o dia fora de casa.

Barbosa e Souza (2018) complementam acerca da caneta afirmando tratar-se de um recurso importante também para aqueles que apresentam limitações visuais, pois a mesma pode deter de recursos sonoros com o intuito de sinalizar a quantidade de insulina preparada auxiliando na segurança da administração desse medicamento considerado potencialmente perigoso.

Os monitores contínuos de glicose também são adventos tecnológicos de grande valia, visto que possibilita o controle da glicemia sem a necessidade do uso de lancetas ou agulhas em diversos momentos do dia, facilitando a adesão do indivíduo e minimiza o risco de complicações. Esse aparelho também minimiza a ocorrência de danos que resultam das punções, como de infecção na ponta dos dedos (BARBOSA, SOUZA, 2018).

As bombas de infusão contínua de insulina também é um novo recurso que favorece a adesão e controle glicêmico, visto que se trata de um aparelho portátil que libera micro doses de insulina de forma contínua, calculando de acordo com as necessidades individuais e a ingestão de carboidratos do indivíduo, funcionando como se fosse um “pâncreas artificial” (SBD, 2016).

Esse meio de tratamento apresenta um reservatório que dura três dias e deve ser realizado o rodízio do local de aplicação para evitar complicações como a lipodistrofia. Acrescido a isso, além do valor elevado, esse recurso necessita que o indivíduo adquira treinamento para o manuseio adequado, bem como habilidades para a programação e funcionamento adequado do mesmo (BARBOSA, SOUZA, 2018).

Esses mesmos autores também consideram que a bomba de infusão contínua é quase indolor, facilitando a adesão, auxilia no alcance do melhor controle glicêmico e proporciona ao indivíduo melhora da qualidade de vida.

O uso de adesivos de insulina ainda está sendo estudados e testado o seu uso em camundongos, não sendo encontrado artigos referentes a essa tecnologia. Porém, de acordo com Milanesio (2015), os adesivos de insulina podem atuar de forma eficiente na substituição do uso da insulina aplicada por injeções subcutâneas nesses pacientes. Visto que esse adesivo possibilita a detecção do aumento de glicose, liberando a dosagem de insulina quando necessário. De acordo com os estudos realizados, os adesivos duram nove horas e, por isso, devem ser trocados pelo menos duas vezes ao dia, além de não apresentar, até o momento, efeitos colaterais significantes.

Atuação do enfermeiro ao paciente com diabetes

O enfermeiro, ao prestar assistência ao paciente portador de diabetes, deve atuar na promoção e prevenção desses pacientes, de modo que esses pacientes e seus familiares consigam agir conscientemente. Para o alcance desse objetivo, há o incentivo, pelo Ministério da Saúde, de ações, bem como o desenvolvimento de propostas educacionais e visitas regulares ao enfermeiro da ESF (PAULA, ANDRADE, 2013).

O abandono e pouca adesão ao tratamento foram observados no estudo de Chaves, Teixeira, Silva (2013) e, por isso, esses autores consideram que ações e estratégias devem ser realizadas, com o intuito de incentivar a participação ativa do indivíduo diabetes, de modo que seja possível minimizar ou evitar agravos a sua saúde. Algumas dessas ações são as visitas domiciliares e as consultas de enfermagem, que devem abordar alguns temas como tabagismo, alcoolismo, alimentação inadequada e outros com o intuito de atenuar os riscos.

O debate desses temas é relevante, como mostra o estudo de Carvalho e Silva (2016), que observaram em seu estudo que o sedentarismo, o álcool e o estilo de vida inadequados são tidos

como um fator prejudicial e agravante para o diabetes e, conseqüentemente, outras enfermidades, como “a hiperglicemia crônica, as macroangiopatias, a cetoacidose diabética, as nefropatias, e a neuropatia diabética”.

O enfermeiro, também, tem o papel de realizar atividades educativas, porém, apresentam dificuldades na implantação das mesmas e, por isso, acabam realizando atividades individualizadas, o que repercute no estímulo dos pacientes e seus familiares em continuarem participando dessa prática, tornando-se um ensinamento repetitivo (BARBOSA, SOUZA, 2018).

Desse modo, Domingues *et al.* (2020), ao analisar a importância das atividades educativas, nota-se que essas ações devem ser aperfeiçoadas, de modo que seja possível o alcance dos resultados esperados, além de proporcionar a atenção curativa e manter o bem-estar e qualidade de vida desses indivíduos.

Apesar desses achados, Chaves, Teixeira, Silva (2013) destacam que a educação em saúde é de extrema relevância para a orientação e difusão de informações para os diabéticos, auxiliando na inserção de um tratamento mais eficiente. Para isso, a educação permanente dos profissionais também deve ser utilizada, como meio de atualização, resolução de problemas e fortalecimento da equipe.

Além de atuar realizando atividades voltadas para educação e saúde dos pacientes e seus familiares, o enfermeiro também é responsável pelo desenvolvimento da consulta de enfermagem, que é uma atividade preventiva (PAULA, ANDRADE, 2013).

Na consulta de enfermagem, o profissional deve realizar a anamnese do paciente, bem como coletar dados como pressão arterial, altura, peso, circunferência da cintura e quadril, e cálculo de índice de massa corporal (IMC). Além disso, a orientação sobre a doença e seus fatores de risco devem ser esclarecidos, forne-

cendo também atenção sobre o aspecto psíquico-mocional do paciente (PAULA, ANDRADE, 2013).

A manutenção de uma comunicação clara e efetiva também é essencial com o intuito de se obter a compreensão dos saberes que são informados, de modo que seja possível proporcionar ao ouvinte o entendimento e aceitação do que se é dito, fazendo com que seja assegurada a adesão do paciente (CHAVES, TEXEIRA, SILVA, 2013).

Apesar dos benefícios que são observados através da implementação adequadas de atividades preventivas para o diabetes, é possível observar a sobrecarga do enfermeiro em suas atribuições, além de lidar com a falta de apoio dos gestores e não realizam muitas práticas educativas, o que acarreta na não correspondência do que se é proposto.

CONCLUSÃO

É possível observar que o enfermeiro tem papel fundamental para o controle da diabetes,

sendo capaz de auxiliar no diagnóstico e na manutenção dos níveis normais dessa taxa, por meio de orientações e da educação a saúde sobre a enfermidade, os medicamentos e como utilizados, bem como a associação desse atendimento com as novas tecnologias disponíveis, possibilitando a minimização de riscos e agravos.

Diversas são as novas tecnologias desenvolvidas e aplicadas para a melhora da saúde e bem-estar desses indivíduos. São de extrema relevância o conhecimento acerca desses avanços e como utilizá-los, aplicando os mais adequados a cada indivíduo, de acordo com o estilo de vida e particularidades.

Apesar do esforço para a minimização de riscos desnecessários e melhora do controle, evitando hipoglicemias ou hiperglicemias, são poucos os estudos acerca dessas tecnologias, dificultando que os profissionais se mantenham atualizados e detenham conhecimento sobre a temática. Desse modo, o investimento em novos estudos é de fundamental relevância para a difusão de informações e para a conquista da qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLQUIVIST, E. *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet*, v. 1, n. 3, 2018.

ALVES, D. P. O papel do enfermeiro com os clientes diabéticos. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. V. 3, n. 5, p. 115-136, 2018.

BARBOSA, J.; SOUZA, M. Perspectivas para a enfermagem face aos avanços tecnológicos no controle do diabetes. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, Recife, v. 12, n. 4, p. 1112-6, abr., 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 32p. Disponível em:< https://www.gov.br/conitec/pt-br/midi-as/relatorios/2019/relatorio_insulinas_anologas_dm1.pdf>. Acesso em 17 dez 2023.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em:< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2016_fatores_risco.pdf>. Acesso em 17 dez 2023.

CHAVES, M.O.; TEIXEIRA, M.R.F.; SILVA, S.E.D. Percepções de portadores de diabetes sobre a doença: contribuições da Enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 66, n. 2, p. 215-221, Apr. 2013.

DOMINGUES, G. *et al.* Experiência do enfermeiro com o uso da tecnologia em cuidados com o paciente com diabetes, REAS/EJCH, n. 47, 2020.

FERREIRA, G, *et al.* Self-care of elderly people with diabetes mellitus and the nurse-patient interpersonal relationship. V. 8,n.10, 2022.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). IDF Diabetes Atlas [Internet]. Brussels: IDF; 2015. Disponível em:< <https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em 17 de Nov 2023.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVAO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enfermagem*, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, Dec. 2008.

MILANÉSIO, J. Cientistas desenvolvem adesivo de insulina que pode substituir injeções. 2015. Disponível em:< <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2015/06/cientistas-desenvolvem-adesivo-de-insulina-que-pode-substituir-injecoes.html>>. Acesso em 17 de Nov 2023.

PAULA, C.F.; ANDRADE, T.C. Atuação do enfermeiro na prevenção da hipertensão arterial e diabetes mellitus na família. *Ensaio e Ciência*. V. 12, n. 1, p. 137-48, 2013.

SIEGMUND, T. *et al.* EUTREAT 1: Switching to insulin degludec reduces the risk of hypoglycaemia in patients with T1DM in a real-world setting. In: 77th American Diabetes Association. Proceedings of the 77th American Diabetes Association San Diego: ADA; 2017.

SILVA, K. *et al.* Atuação do Enfermeiro no diagnóstico, tratamento e controle do Diabetes Mellitus. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016 [Internet]. São Paulo: SBD; 2016. Disponível em:< https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494325/mod_resource/content/2/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em 17 de Nov 2023.

SOUZA, M.C; HORTA, M. *Enfermagem em saúde coletiva: teoria e prática*. Rio de Janeiro: GEN; 2017. 45p.

TESTON, E.F. *et al.* Perspectiva de enfermeiros sobre educação para a saúde no cuidado com o Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira de Enfermagem*. V. 71, p.2899-907, 2018.

Capítulo 8

ABORDAGEM METABÓLICA E FARMACOLÓGICA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

EMANUEL LUCAS PINHEIRO SILVA¹
MÁRIO PEREIRA DE CARVALHO JÚNIOR²
SAMUEL ANTONIO ANDRADE DE MORAES²
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS³

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Piauí
2. Discente - Medicina no Centro universitário Uninovafapi
3. Docente - Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Piauí

Palavras-chave: Ginecologia; Síndrome do Ovário Policístico; Síndrome metabólica

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) emerge como a condição endócrina mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva globalmente. Além de influenciar significativamente o bem-estar e a qualidade de vida feminina, ela eleva substancialmente os riscos de complicações de saúde a longo prazo, incluindo subfertilidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e até mesmo o desenvolvimento de câncer do endométrio (SINGH *et al.*, 2023).

O acréscimo na prevalência dessas características metabólicas individuais culmina em uma elevação na ocorrência da Síndrome Metabólica (SM) em mulheres diagnosticadas com a SOP. Fica notável a propensão das mulheres com SOP à obesidade central (LIM *et al.*, 2012). A obesidade, por sua vez, intensifica diversas anomalias metabólicas já vinculadas à SOP, como resistência à insulina e distúrbios lipídicos (TEED *et al.*, 2019; LIM *et al.*, 2019).

A SM é reconhecida como um estado patológico intimamente ligado às doenças cardiovasculares (TUNE *et al.*, 2017). Nesse contexto, torna-se importante diagnosticá-la e iniciar o tratamento antes que eventos cardiovasculares irreversíveis e/ou diabetes mellitus se manifestem (MUSCOGIURI *et al.*, 2016).

A hipótese de que vários fatores de risco cardiovascular associados à SOP, ex.: obesidade, diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia, são impulsionados pela resistência à insulina, é amplamente aceita como um mecanismo patogênico comum (MUSCOGIURI *et al.*, 2016). A resistência à insulina, associada ao hiperandrogenismo, é percebida como influenciadora do perfil lipídico em mulheres com SOP, induzindo dislipidemia (PALOMBA *et al.*, 2014).

A correção dos distúrbios metabólicos na SOP revela benefícios tanto para o sistema reprodutor quanto para o cardiovascular. A abordagem inicial preconizada consiste em modificações no estilo de vida e a busca pela perda de peso. Em casos de resposta inadequada a essas medidas, a intervenção farmacológica é recomendada (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018).

A interligação da SOP e a SM revela uma complexidade que vai além das fronteiras das condições endócrinas. Nesse cenário, a compreensão dessas síndromes destaca a necessidade de uma abordagem integrada no tratamento e enfatiza a importância de medidas preventivas e terapêuticas na tentativa de diminuir os impactos adversos dessas síndromes na saúde feminina a longo prazo (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018).

MÉTODO

A pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados PubMed, LILACS e *Web of Science*. A seleção de artigos foi realizada utilizando os seguintes termos de busca: Ginecologia; Síndrome do Ovário Policístico; Síndrome metabólica.

Os critérios de inclusão priorizaram artigos publicados nos últimos 10 anos, embora alguns estudos anteriores tenham sido considerados devido à sua relevância para a pesquisa. Assim, a seleção abrangeu revisões sistemáticas, estudos clínicos e experimentais.

Os artigos selecionados foram analisados quanto à relevância das informações sobre a interação entre SOP e SM. Foram considerados aspectos como resistência à insulina, obesidade, hiperandrogenismo e dislipidemia. A qualidade dos artigos foi avaliada com base em sua metodologia, amostragem e resultados apresentados.

As informações foram sintetizadas de acordo com os temas abordados nos artigos selecionados. Foram destacados aspectos como a

prevalência de características metabólicas na SOP, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico da SM e as implicações clínicas dessa interação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Novas tecnologias relacionadas ao DM

Em 1988, Gerald Reaven introduziu o conceito da síndrome X, caracterizando-a como conjunto de alterações metabólicas e hemodinâmicas que carregam consigo um significativo risco cardiovascular. O ponto central dessa síndrome foi identificado como a resistência à insulina. Ao longo dos anos subsequentes, pesquisadores propuseram distintas nomenclaturas, como síndrome plurimetabólica e síndrome de resistência à insulina (DEVLIN, 2011).

Eventualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS), oficializou a designação como Síndrome Metabólica. Essa síndrome representa uma condição complexa e multifatorial, destacando-se como um importante marcador de predisposição a distúrbios cardiovasculares (BRASIL, 2005).

A SM é caracterizada como uma disfunção patológica que se manifesta por meio de obesidade abdominal, hipertensão, hiperlipidemia e resistência à insulina (RANA *et al.*, 2022).

No geral, a etiologia da SM é complicada e é determinada pela interação entre fatores genéticos e ambientais, bem como seus efeitos na geração de obesidade, resistência à insulina e diferentes processos inflamatórios (RANA *et al.*, 2022).

Os fatores de risco envolvem obesidade central, elevação da glicose plasmática de jejum, dislipidemia, hipertensão, além de antecedentes de doença cardiovascular (DCV) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (RANA *et al.*, 2022; ALBERTI *et al.*, 2009).

Essa síndrome representa a convergência de fatores de risco cardiometabólicos, focalizando

no abdômen e na resistência à insulina (VIRANI *et al.*, 2020).

Cerca de 30% dos adultos são afetados pela SM, estando correlacionada a um elevado risco de morbidade e mortalidade cardiometabólica (VIRANI *et al.*, 2020).

O diagnóstico da SM estabelecido conforme os critérios definidos na declaração científica conjunta sobre a SM (ALBERTI *et al.*, 2009). Segundo esses critérios, a síndrome é diagnosticada quando três dos cinco componentes a seguir estão presentes:

- 1) circunferência da cintura elevada (≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens);
- 2) níveis elevados de triglicerídeos (≥ 150 mg/dL) ou utilização de medicação para controle dos triglicerídeos;
- 3) baixo colesterol HDL (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) ou uso de medicação para aumentar o colesterol HDL;
- 4) pressão arterial elevada (sistólica ≥ 130 mm Hg ou diastólica ≥ 85 mm Hg, ou ambos) ou uso de medicação anti-hipertensiva para histórico de hipertensão;
- 5) glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dL) ou tratamento medicamentoso para controle da glicose elevada.

Uma pessoa com três dos cinco critérios tem o dobro do risco de doenças cardíacas e um risco cinco vezes maior de diabetes do que uma pessoa sem essas características (MADHUSODANAN, 2022).

Disfunção Metabólica na Síndrome do Ovário Policístico (SOP)

As manifestações clínicas da SOP, incluindo resistência à insulina, obesidade, hiperandrogenismo e dislipidemia, podem ser categorizadas como componentes da disfunção metabólica. Como resultado, aproximadamente 43% das mulheres adultas e quase um terço das adolescentes diagnosticadas com SOP apresentam

características associadas à SM (CHEN & PANG, 2021).

Resistência à Insulina (RI)

A Resistência à Insulina (RI) pode ser conceituada como uma condição, seja de origem genética ou adquirida, na qual há uma reduzida utilização da glicose pelos tecidos em resposta ao estímulo insulínico (DEVLIN, 2011).

A RI é comum em pacientes com SOP, variando de 50 a 80% em diferentes fenótipos e raças (BIL *et al.*, 2016). O mecanismo envolve hiperinsulinismo compensatório devido à baixa sensibilidade nos tecidos periféricos, destacando anormalidades nos receptores de insulina. Novas descobertas incluem a influência de microRNA, como miR-122, na RI, e a relação entre RI e autofagia (ROSENFELD & EHRMANN, 2016).

O mecanismo predominante de anormalidade no receptor de insulina, e, consequentemente, a RI, reside no defeito pós-ligação. Esse déficit resulta da fosforilação excessiva da serina e da redução da fosforilação da tirosina, promovendo a diminuição da ativação da insulina na via de sinalização da fosfatidilino-sitol-3-quinase (PI3k). Essa redução na ativação compromete o processo de transporte de glicose mediado pela insulina (ROSENFELD & EHRMANN, 2016).

A RI é determinante na fisiopatologia das doenças características da síndrome metabólica. Essa condição influencia diversos processos, incluindo a atividade da lipase lipoproteica, contribuindo para a ocorrência de dislipidemia. Além disso, a RI pode intensificar o tônus adrenérgico e promover a retenção renal de sódio, resultando no aumento da pressão arterial. Quando associada à falência relativa da capacidade pancreática em manter a hiperinsulinemia compensatória, a RI pode culminar no desenvolvimento do DM2. Essa interconexão destaca

a importância da RI como um elo nas manifestações clínicas e nas complicações associadas à SM (DEVLIN, 2011).

Obesidade

A obesidade, especialmente a abdominal, é comum na SOP e sua prevalência varia conforme a localização geográfica e a etnia. O tecido adiposo disfuncional produz níveis anormais de substâncias chamadas adipocinas, como IL6, IL8, TNF- α , leptina, adiponectina, resistina, entre outras, que podem contribuir para a RI (SONG & DENG, 2020).

A disfunção do tecido adiposo também impacta o desenvolvimento dos folículos ovarianos. Por exemplo, a IL-10 secretada pelos adipócitos pode alterar a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) induzida por VEGF e interromper ainda mais o processo de formação dos folículos (foliculogênese) (YANG *et al.*, 2021).

É relevante observar que as pesquisas atuais têm como foco a exploração dos mecanismos moleculares que abordam a interação entre andrógenos e a função do tecido adiposo na SOP. O entendimento atual aponta para a inibição da formação de gordura marrom pelo excesso de andrógenos, resultando na redução da capacidade do tecido adiposo de gerar calor e influenciando a atividade respiratória mitocondrial (LERNER *et al.*, 2020).

Pesquisadores identificaram genes, como CHRD1, que podem estar envolvidos na obesidade relacionada à SOP. Esses genes influenciam a sinalização de proteínas específicas, como a morfogenética óssea 4, ou regulam o IGF-1, contribuindo para a compreensão molecular da relação entre obesidade e SOP (ZHOU *et al.*, 2021).

Hiperandrogenismo

O hiperandrogenismo é um dos critérios diagnósticos da SOP, onde a hiperinsulinemia, resultante da RI, atua como uma espécie de sinal para os ovários, reduzindo a expressão da proteína de ligação hormonal sexual (SHBG) e contribuindo para o desenvolvimento do hiperandrogenismo (CADAGAN; KHAN & AMER, 2016).

Os andrógenos podem estimular o acúmulo de gordura, especialmente na região abdominal, aumentando a RI no tecido adiposo subcutâneo (MILUTINOVIĆ *et al.*, 2017).

Na foliculogênese, os andrógenos exercem um papel dual: em baixas doses, promovem o crescimento dos folículos, enquanto em níveis elevados, estimulam a secreção do hormônio anti-Mülleriano (AMH), inibindo o desenvolvimento folicular (PIERRE *et al.*, 2017).

Diversos estudos também apontam outros possíveis mecanismos pelo qual o hiperandrogenismo contribui para a SOP. A diidrotestosterona (DHT), por exemplo, pode influenciar a divisão mitocondrial em células da granulosa de pacientes com SOP, enquanto o excesso de andrógenos induz estresse no retículo endoplasmático (RE), prejudicando a qualidade dos óocitos (SALEHI *et al.*, 2020).

Foi observado em um estudo recente que o hiperandrogenismo pode desencadear uma inflamação crônica de baixo grau nas células ovarianas e da granulosa na SOP, ativando o inflamassoma NLRP3, o que amplifica a morte piroptótica das células da granulosa e contribui para a fibrose ovariana (WANG *et al.*, 2020).

Dislipidemia

Apesar de não ser um critério diagnóstico, a dislipidemia é um fenótipo metabólico prevalente na SOP, afetando cerca de 70% das pacientes. Níveis alterados de lipoproteínas, triglicerídeos e HDL-c são comuns (KAZEMI *et al.*,

2021). A dislipidemia pode impactar negativamente os resultados a longo prazo, aumentando o risco de eventos cerebrovasculares em mulheres com SOP (WEKKER *et al.*, 2020).

Um estudo abrangendo 142 mulheres jovens, com uma média de 25 anos, diagnosticadas com SOP e apresentando sobrepeso ou obesidade. Essas mulheres foram comparadas a um grupo controle constituído por mulheres com ciclos menstruais regulares e ausência de hiperandrogenemia. Os resultados revelaram que a incidência de dislipidemia no grupo de SOP foi aproximadamente o dobro em comparação ao grupo controle (ROCHA *et al.*, 2011).

Além disso, foi observado que o Índice de Massa Corporal (IMC) teve um impacto significativo, contribuindo para a redução dos níveis de HDL-colesterol e o aumento dos triglicerídeos. Não menos importante, relatos indicaram um aumento do LDL-colesterol em diversas mulheres diagnosticadas com SOP (BILAL; HASEEB & REHMAN, 2018).

Destaca-se a relevância dessas constatações, ressaltando que a dislipidemia não apenas está associada à SOP, mas também contribui para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Esta última é uma condição mais grave e representa um fator de risco significativo para o surgimento de doenças cardiovasculares e aterosclerose (BILAL; HASEEB & REHMAN, 2018; ROCHA *et al.*, 2011).

Essas descobertas enfatizam a importância de compreender e abordar as alterações metabólicas presentes na SOP, não apenas para gerenciar essa síndrome, mas também para reduzir consideravelmente os riscos associados a complicações cardiovasculares (BILAL; HASEEB & REHMAN, 2018; ROCHA *et al.*, 2011).

Abordagem terapêutica para SM na SOP

A conduta inicial na SOP envolve mudanças no estilo de vida, com ênfase na atividade física, dieta adequada e acompanhamento psicológico. A perda de peso, alcançada por meio dessas medidas, é fundamental para normalizar distúrbios metabólicos. Os probióticos, prebióticos e a vitamina D também estão sendo estudadas. O tratamento medicamentoso, incluindo metformina, mioinositol e GLP-1RA, é considerado, com precauções específicas para cada caso (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018).

A SOP sendo uma doença metabólica, intervenções dietéticas têm ganhado destaque. Estudos apontam que uma dieta pobre em carboidratos, especialmente de longo prazo, pode ser benéfica. Dietas como a cetogênica e a mediterrânea também mostraram efeitos positivos nos fenótipos da SOP. A perda de peso, independentemente da composição da dieta, é benéfica para pacientes obesos com SOP. Além disso, deficiências de micronutrientes, como fibras e vitaminas, estão associadas à SOP (CHEN & PANG, 2021).

Probióticos e Prebióticos

Um tratamento que vem ganhando cada vez mais força é o uso de probióticos, definidos como suplementos microbianos vivos, moldam a microbiota intestinal. Estudos mostram que probióticos podem melhorar índices metabólicos, mas seu efeito sobre o peso é variável. Prebióticos, compostos não digeríveis benéficos, também mostraram efeitos positivos, especialmente na redução de índices como FPS e hsCRP. O transplante de microbiota fecal (FMT) é uma abordagem emergente, mostrando melhorias nos ciclos estrais e morfologias ovarianas (CHEN & PANG, 2021).

Vitamina D

A relação entre deficiência de vitamina D e SOP tem sido explorada. Estudos indicam que a suplementação de vitamina D pode reduzir níveis de AMH, melhorar a RI e qualidade do embrião (CHEN & PANG, 2021).

Metformina

A metformina, uma biguanida solúvel em água, é administrada por via oral e amplamente utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Este medicamento possui propriedades anti-hiperglicêmicas sem induzir hipoglicemia. Seu mecanismo de ação inclui o aumento da sensibilidade à insulina, tanto no fígado, inibindo a produção hepática de glicose, quanto nos tecidos periféricos, como células musculares, favorecendo a captação e utilização de glicose (CHEN & PANG, 2021).

Quanto à posologia, a dose habitual varia de 1.000 a 1.500 mg por dia, dividida em duas ou três tomadas, podendo ser aumentada até 2.500 mg. Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa, geralmente um comprimido de 500 mg por dia, e aumentar gradualmente (um comprimido adicional a cada semana) até atingir a dose desejada (CHEN & PANG, 2021; SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018).

Inositol

O inositol, especialmente mio-inositol (MI) e D-quiro-inositol (DCI), é considerado nas terapias. Ambos atuam como sensibilizadores de insulina, sendo eficazes na melhoria do perfil metabólico da SOP. Combinações de MI e DCI mostraram resultados promissores (CHEN & PANG, 2021).

Agonista do receptor GLP-1

Agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA), como a liraglutida, surgem como tratamentos inovadores, demonstrando benefícios metabólicos e reprodutivos (CHEN & PANG, 2021).

Outras abordagens terapêuticas

Outras abordagens envolvem as estatinas, L-carnitina, fotobiomodulação e outros, como citocinas e microRNA, também são explorados como tratamentos potenciais para SOP (CHEN & PANG, 2021).

Em resumo, uma abordagem multidisciplinar que incorpora mudanças no estilo de vida, intervenções dietéticas, suplementação seletiva e tratamentos farmacológicos emerge como uma estratégia abrangente para lidar com os desafios metabólicos associados à SOP. A individualização do tratamento é fundamental, considerando a complexidade e as características específicas de cada paciente (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Este estudo mostra a relação a SOP e a SM, destacando os impactos dessas condições na saúde feminina. Logo, a compreensão aprofundada das manifestações clínicas, como resistência à insulina, obesidade, hiperandrogenismo e dislipidemia, oferece uma base teórica sólida para intervenções terapêuticas.

O estudo enfatiza a importância não apenas de gerenciar a SOP, mas também de reduzir os riscos associados a complicações cardiovasculares e metabólicas. Além disso, destaca a necessidade de explorar ainda mais a interação entre essas síndromes e a eficácia de abordagens terapêuticas inovadoras.

Perspectivas futuras devem incluir pesquisas mais aprofundadas sobre a influência genética e ambiental, bem como o papel de tratamentos emergentes. A continuidade do acompanhamento psicológico pós-tratamento e a análise de desfechos a longo prazo também merecem atenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI K.G.M.M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- BIL E. *et al.* Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(7):837-843. doi:10.1111/jog.12985.
- BILAL M., HASEEB A., REHMAN A. Relationship of Polycystic Ovarian Syndrome with Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(3):375-380. doi:10.1016/j.dsx.2018.01.006.
- BRASIL. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;84(Supple I).
- CADAGAN D., KHAN R., AMER S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol*. 2016;16(1):53-60. doi: 10.1016/j.repbio.2015.12.006.
- CHEN W., PANG Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021;11(12):869. doi:10.3390/metabo11120869.
- DEVLIN T.M. *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas*, 7ª ed., Ed. Blucher; 2011.
- KAZEMI M. *et al.* Disparities in cardio metabolic risk between Black and White women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):428-444.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.019.
- LERNER A. *et al.* Androgen Reduces Mitochondrial Respiration in Mouse Brown Adipocytes: A Model for Disordered Energy Balance in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):243. doi:10.3390/ijms22010243.
- LIM S.S. *et al.* Excesso de peso, obesidade e obesidade central em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Atualização sobre reprodução humana* 2018; 18:618–637.
- LIM S.S. *et al.* Síndrome metabólica na síndrome dos ovários policísticos: uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão. *Avaliações de obesidade* 2019; 20:339–352.
- MADHUSOODANAN J. Searching for Better Biomarkers for Metabolic Syndrome. *ACS Cent Sci*. 2022;8(6):682-685. doi:10.1021/acscentsci.2c00629.
- MILUTINOVIĆ DV, NIKOLIĆ M, VELIČKOVIĆ N, *et al.* Enhanced Inflammation without Impairment of Insulin Signaling in the Visceral Adipose Tissue of 5 α -Dihydrotestosterone-Induced Animal Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(8):522-529. doi:10.1055/s-0043-104531.
- MUSCOGIURI G. *et al.* Inositols no tratamento de doenças mediadas por insulina. *International Journal of Endocrinology* 2016.
- PALOMBA S. *et al.* Perfil lipídico em gestantes não obesas com síndrome dos ovários policísticos: um estudo clínico prospectivo controlado. *Esteroides* 2014; 88:36–43.
- PIERRE A. *et al.* Desregulação do sistema hormonal anti-Mülleriano por esteróides em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017; 102:3970–3978.
- RANA S. *et al.* Metabolic syndrome and underlying genetic determinants-A systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1095-1104.
- ROCHA M.P. *et al.* Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):814-9.

ROSENFELD, R.L. & EHRMANN, D.A. A Patogênese da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): A Hipótese da SOP como Hiperandrogenismo Ovariano Funcional Revisitado. *Endocr. Rev.* 2016; 37:467–520.

SALEHI R. *et al.* Dinâmica mitocondrial ovariana e regulação do destino celular em um modelo de rato induzido por andrógeno de ovário policístico síndrome. *Ciência. Rep.* 2020; 10:1021.

SINGH, S. *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12(4):1454.

SOARES JÚNIOR J.M. *et al.* Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) 2018; 13:29-39.

SONG, J., DENG T. O adipócito e a imunidade adaptativa. *Frente. Immunol.* 2020; 11:593058.

TEEDE H.J. *et al.* Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para a avaliação e tratamento da síndrome dos ovários policísticos. *Fertilidade e Esterilidade* 2018; 110:364–379.

TUNE J.D. *et al.* Consequências cardiovasculares da síndrome metabólica. *Pesquisa Translacional* 2017; 183:57–70.

VIRANI S.S. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9): e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.

WANG D. *et al.* Exposure to hyperandrogen drives ovarian dysfunction and fibrosis by activating the NLRP3 inflammasome in mice. *Sci Total Environ.* 2020; 745:141049. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141049.

WEKKER V. *et al.* Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):942-960. doi:10.1093/humupd/dmaa029.

YANG P.K. *et al.* Obesity alters ovarian folliculogenesis through disrupted angiogenesis from increased IL-10 production. *Mol Metab.* 2021; 49:101189. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101189.

ZHOU J. *et al.* Bioinformatics analysis of the molecular mechanism of obesity in polycystic ovary syndrome. *Aging (Albany NY).* 2021 Apr 27;13(9):12631-12640. doi: 10.18632/aging.202938.

ÍNDICE REMISSIVO

<i>Anabolizantes</i>	11
<i>Anti-NMDA</i>	6
<i>Autoimune</i>	6
<i>Coinfecção</i>	33
<i>Covid-19</i>	27
<i>Desenvolvimento tecnológico</i>	44
<i>Diabetes Mellitus</i>	44
<i>Doença autoimune</i>	19
<i>Doença imunoprevenível</i>	27
<i>Encefalite</i>	6
<i>Equipe de enfermagem</i>	44
<i>Esteroides</i>	11
<i>Estresse</i>	1

<i>Fatores psicológicos</i>	1
<i>Ginecologia</i>	53
<i>HIV</i>	33
<i>Imunodeficiência</i>	27
<i>Musculação</i>	11
<i>Psoríase</i>	1
<i>Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</i>	19
<i>Síndrome do Ovário Policístico</i>	53
<i>Síndrome metabólica</i>	53
<i>Terapêutica</i>	44
<i>Tratamento</i>	44
<i>Tuberculose</i>	33