

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Etelma Vascão



Endocrinologia e Medicina Estética

Edição I

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 Medicina Estética/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas- Irati: Pasteur, 2024.
1 livro digital; 157 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-140-9
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-140-9>
1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Medicina Estética 4. Tratamento
Farmacológico
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

EDITORIA
P PASTEUR

PREFÁCIO

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

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

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

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

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

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

Boaleitura.

Guilherme Barroso L de Freitas

Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Diretor Científico do Grupo Pasteur

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

P EDITORA
PASTEUR

SUMÁRIO

Capítulo 1	
OBESIDADE.....	1
Capítulo 2	
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA: UMA REVISÃO DE LEITURA	13
Capítulo 3	
AVANÇOS PROMISSORES NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS	22
Capítulo 4	
USO DE SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE – UMA REVISÃO DA LITERATURA	29
Capítulo 5	
HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO	34
Capítulo 6	
TIREOIDITES: O QUE UM MÉDICO GENERALISTA PRECISA SABER	44
Capítulo 7	
DOENÇA DE GRAVES	52
Capítulo 8	
HIPOTIREOIDISMO	59
Capítulo 9	
SÍNDROME DE CUSHING: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO	69
Capítulo 10	
DOENÇA DE ADDISON: FISIOPATOLOGIA E MANEJO CLÍNICO	83
Capítulo 11	
TIREOIDITE DE HASHIMOTO.....	91
Capítulo 12	
HIPOGONADISMO MASCULINO: ABORDAGENS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS	98

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

P EDITORA
PASTEUR

SUMÁRIO

Capítulo 13

AUTOANTICORPOS E DOENÇAS ENDOCRINOLÓGICAS: UMA PERSPECTIVA IMUNOLÓGICA..... 107

Capítulo 14

DIABETES MELLITUS TIPO 1..... 115

Capítulo 15

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E USO ILÍCITO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTE ANDRÔGENICOS(EAA)..... 122

Capítulo 16

EFEITOS ADVERSOS NO USO SUPRAFISIOLÓGICO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDRÔGENICOS (EAA)..... 128

Capítulo 17

EFEITOS DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES EM USO NÃO TERAPÊUTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA 134

Capítulo 18

ABORDAGEM DO DIABETES MELLITUS TIPO II EM IDOSOS..... 145

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 1

OBESIDADE

LARA NARCISO GUEDES¹
LUCAS FRANCO DE OLIVEIRA NEVES¹
RENATA GUIMARÃES FIGUEIREDO¹
VICTOR NARCISO DE PAULA¹

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

Palavras-chave: Endocrinologia; Doenças; Obesidade

DOI

10.59290/978-65-6029-140-9.1

INTRODUÇÃO

No ano de 2013, a obesidade passou a ser classificada como doença por iniciativa da *American Medical Association*. Posteriormente, em menos de uma década, foi decretada como uma epidemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Logo, a contemporaneidade convive com a notória e exponencial incidência da doença, o que inevitavelmente induz perspectivas alarmantes.

Desencadeada primordialmente pelo consumo calórico excessivo aliado ao sedentarismo, a obesidade se estabelece em um contexto multifatorial, o qual abrange fatores genéticos, ambientais, psicossociais e comportamentais (APOVIAN, 2016).

O acúmulo excessivo de gordura corporal, o qual caracteriza a obesidade, predispõe a agravos como síndromes metabólicas, doenças cardiovasculares, digestivas, ortopédicas e neoplásicas, além de inúmeras intercorrências psicossociais. Diante disso, a qualidade de vida do paciente obeso é ameaçada juntamente com a sua saúde física (POWELL-WILEY *et al.*, 2021).

Considerando os índices crescentes e os inúmeros malefícios protagonizados pela obesidade, é fundamental que a doença seja discutida com vistas a ser controlada pelos profissionais da saúde em conjunto com a sociedade.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de maio a junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. A partir disso, foram analisados artigos referentes aos temas abordados neste capítulo, isto é, Endocrinologia e Obesidade, de modo a explorar a epi-

demologia, fatores de risco e patogênese, obesidade infantil, diagnóstico, tratamentos e síndromes associadas.

A seleção dos estudos para compor a revisão foi feita manualmente pelos autores. Foram então selecionados 24 artigos, publicados entre os anos de 1999 e 2024, escritos nos idiomas inglês e português.

Além disso, foram usados como referência para dados epidemiológicos e diretrizes sites de grandes organizações, instituições e sociedades, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Também foram utilizados capítulos de livros já publicados para compor a revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A obesidade é a doença que mais cresce no planeta, tendo sua prevalência mais do que dobrado entre 1990 e 2022 (OMS). Atualmente, uma em cada oito pessoas em todo o mundo é obesa (OPAS), e em 2025, estima-se que mais de 2,3 bilhões de adultos estejam acima do peso e mais de 700 milhões com obesidade. A prevalência dessa doença tende a ser maior em países mais ricos e desenvolvidos, como os situados na Europa, na América do Norte e principalmente na Oceania, em que se encontram 9 dos 10 países com maiores índices de pessoas acometidas (OMS, 2024).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a incidência da obesidade cresceu 72% entre 2006 e 2019, passando de 11,8% para 20,3%. Ademais, dados revelados pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2020, apontam que aproximadamente 60% dos

adultos brasileiros vivem com sobrepeso, totalizando 96 milhões de pessoas, entre as quais mais de 41 milhões são obesas. A região Sudeste concentra a maior quantidade de indivíduos obesos no Brasil, no entanto, a região Sul é a que apresenta maior prevalência da doença (PINHEIRO *et al.*, 2004).

A prevalência da obesidade é maior em indivíduos do sexo feminino. No Brasil, dados da Abeso apontam que 20,7% das mulheres são obesas, contra 18,7% dos homens. Nos Estados Unidos, de acordo com o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, a porcentagem de mulheres que têm obesidade grave também é maior (11,5%) que a porcentagem de homens (6,9%). Além disso, a prevalência dessa doença é mais pronunciada em indivíduos entre 40 e 59 anos (PINHEIRO *et al.*, 2004).

Fatores de Risco e Patogênese

Uma ingesta calórica elevada, associada ao consumo de alimentos ultraprocessados e ricos em gordura, em pacientes sedentários, têm como consequência o ganho de peso e acúmulo de gordura. No entanto, o sobrepeso e a obesidade são condições multifatoriais, diretamente relacionadas com os hábitos de vida e o acesso à alimentação saudável, mas também com condições psicológicas e outros fatores.

Dentre os fatores de risco mais citados na literatura estão o sedentarismo e a má alimentação. Os pacientes que informaram passar mais tempo na televisão apresentaram risco maior de desenvolver obesidade, assim como aqueles que fazem menos do que 150 minutos de exercício físico de intensidade moderada durante a semana. Além disso, o risco também é aumentado entre aqueles que informaram comer fora de casa e não preparar seus próprios alimentos (KIM *et al.*, 2019).

A obesidade também é descrita nos dias atuais como uma doença inflamatória, o que

ajuda a explicar não só o IMC elevado, mas também as alterações metabólicas do obeso. O ganho de peso e o acúmulo de gordura fazem com que os adipócitos sofram alterações fenotípicas e passem a liberar citocinas inflamatórias, que atuam tanto localmente como de forma sistêmica aumentando a resistência à insulina e afetando o metabolismo das lipoproteínas (KAWAI *et al.*, 2021).

Obesidade Infantil

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência da obesidade entre crianças de 5 a 19 anos de idade teve aumento de 6,3% no período do ano de 1990 a 2022, com mudança do valor inicial de 1,94% para 8,24%. Hoje, cerca de 124 milhões de crianças enfrentam a obesidade ao redor do mundo, sendo 3,1 milhões delas brasileiras. O Ministério da Saúde aponta que 12,9% da população infantil do Brasil é obesa. Dentre as estatísticas alarmantes, o Atlas Mundial da Obesidade 2024 adverte que, caso intervenções imediatas não sejam aplicadas para reverter o panorama vivenciado atualmente pelo país, 50% das crianças brasileiras entre 5 e 19 anos estarão acometidas pelo sobrepeso ou obesidade no ano de 2035.

A obesidade infantil é definida, assim como a adulta, pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), mas com diferentes valores de referência. Considera-se sobrepeso entre o percentil 85 e 97 e obesidade acima do percentil 97 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

A causa da obesidade é multifatorial, abrangendo não apenas questões endócrinas e metabólicas, mas também ambientais (COSTA *et al.*, 2021). Logo, a obesidade infantil se estabelece mediante disfunções endócrinas, alimentação hipercalórica, sedentarismo e, em especial, os hábitos adotados por seus cuidadores.

Doenças Endócrinas: desencadeiam a obesidade ao produzirem ganho de peso associado

à perda da estatura, de modo a elevarem os valores de IMC (COSTA *et al.*, 2021). São exemplos o Hipotireoidismo, Deficiência de GH (hormônio do crescimento), Síndrome de Cushing, Síndrome dos Ovários Policísticos e Osteodistrofia de Albright (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Alimentação Hipercalórica: A maior oferta de alimentos processados e ricos em açúcar, sódio e gorduras, aliada à crescente incorporação da praticidade ao dia a dia das famílias, a dieta oferecida às crianças na atualidade intensifica a predisposição à obesidade infantil (SMITH *et al.*, 2020).

Sedentarismo: Com a incorporação de dispositivos eletrônicos e plataformas digitais ao cotidiano infantil, a atividade física perde cada vez mais espaço nos interesses da criança, contribuindo para o estabelecimento do sedentarismo e, logo, para o ganho de peso (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Hábitos adotados pelos cuidadores: Visto que crianças se desenvolvem com base em exemplos do seu núcleo familiar, os hábitos adotados pelos seus responsáveis definirão seu relacionamento com a alimentação e com o gasto energético. Portanto, vale destacar que muitos cuidadores de crianças obesas também são obesos (ROCHA SILVA *et al.*, 2021). Além disso, o imediatismo constante e cada vez mais intenso que está intrínseco à vida adulta tendência os tutores a prezar pela praticidade e, assim, a ofertar nutrição inadequada e a estimular distrações com gasto energético reduzido, como o uso de telas, por exemplo.

As complicações da Obesidade Infantil são dramáticas e relevantes. Dentre elas, desenvolvimento de Diabetes Mellitus, disfunção respiratória, dislipidemias, Hipertensão Arterial Sistêmica, limitações biomecânicas e aumento do risco de patologias cardiovasculares são efeitos importantes (CORRÊA *et al.*, 2021). Ademais,

quanto mais precoce for o surgimento da obesidade, maiores serão os impactos, além do maior risco de permanência da obesidade ao atingir a fase adulta. Há, ainda, de se considerar questões sociais como a insatisfação com a imagem corporal e com o bullying no ambiente escolar (ALVES *et al.*, 2021).

O tratamento da obesidade infantil se baseia na adoção de hábitos saudáveis pautada no incentivo integrado da família, escola, comunidade e do governo (ALVES *et al.*, 2021; THOMAS-EAPEN, 2021). Vale ressaltar que a cirurgia bariátrica é contraindicada aos pacientes pediátricos, sendo restrita a maiores de 18 anos, mas permitida a maiores de 16 em casos graves com autorização indispensável dos responsáveis (ABESO, 2017).

Avaliação Diagnóstica

O diagnóstico da obesidade é de fundamental importância para a definição dos planos terapêuticos, e pode ser realizado de diferentes maneiras. O método mais utilizado nos dias atuais baseia-se no cálculo do Índice de massa corporal (IMC) do indivíduo, que é feito dividindo o peso corporal em kg pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). Considera-se obesa a pessoa que possui o IMC acima de 30, no entanto, a obesidade pode ser classificada em três graus (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 Tabela da classificação da obesidade de acordo com o IMC

IMC	Classificação
Entre 25 e 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso
Entre 30 e 34,9	Obesidade grau I
Entre 35 e 39,9	Obesidade grau II
Acima de 40	Obesidade grau III ou obesidade mórbida

A classificação da obesidade a partir do IMC é capaz de relacionar-se com níveis de

mortalidade e desenvolvimento de comorbidades, que aumentam à medida que aumenta o índice de massa corporal. No entanto, esse método apresenta algumas limitações, pois não é capaz de distinguir tecido gorduroso de massa muscular. Com isso, um indivíduo com excesso de massa muscular, e consequentemente, um IMC elevado, poderia ser erroneamente classificado como obeso (ABESO, 2016.)

A classificação baseada apenas no IMC também pode ser frustrante àqueles que buscam perder peso, pois adequar-se ao "IMC ideal" nem sempre é possível apenas com a intervenção clínica. Por isso, entidades médicas como a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) têm proposto novas classificações, utilizando a porcentagem de peso perdido pelo paciente como critério de classificação.

Ademais, sabe-se que a quantidade de gordura visceral, também chamada de gordura intra-abdominal, é um fator importante quando se avalia o risco do indivíduo de desenvolver doenças e comorbidades associadas à obesidade. Porém, como abordado anteriormente, o IMC é incapaz de diferenciar a gordura do tecido magro, sendo assim, outros métodos podem ser utilizados em associação a ele para permitir a avaliação de tal aspecto (ABESO, 2016).

A relação cintura-estatura, por exemplo, tem se mostrado mais efetiva como fator preditivo de riscos cardiometabólicos e de mortalidade, quando comparada ao IMC sozinho. Baseia-se na divisão da circunferência abdominal pela altura (ambas em centímetros), e de acordo com o resultado, pode-se classificar o paciente como com ou sem risco cardiovascular. Quando a relação é maior que 0,5 o indivíduo apresenta risco cardiovascular, e quando menor que 0,5,

não apresenta. Dessa forma, o ideal é que a circunferência abdominal seja menor que a metade da estatura (ABESO, 2016).

Além dos métodos já citados, outras formas de avaliar o peso e a composição corporal do paciente também podem ser utilizadas na avaliação diagnóstica do paciente obeso. Algumas delas são: ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia, bioimpedância, dobras cutâneas e absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA). No entanto, a bioimpedância, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade, é a única que apresenta eficácia bem estabelecida e utilidade na prática clínica diária em relação à obesidade.

Tratamento não Farmacológico

O tratamento da obesidade deve objetivar alcançar uma série de objetivos a curto e longo prazo. Assim, para além da redução do Índice de Massa Corporal, deve-se promover a manutenção da perda de peso, estimular a educação alimentar e nutricional a partir de escolhas saudáveis e nutritivas, reduzir fatores de risco relacionados à obesidade, além de aprimorar a capacidade funcional do indivíduo e sua qualidade de vida. Portanto, é de suma importância destacar que o tratamento não farmacológico da obesidade deve apresentar caráter interdisciplinar e multiprofissional.

Diversos estudos demonstram que a redução da quantidade de massa corporal, sobretudo de gordura, em pacientes obesos reduz a morbimortalidade e melhora a qualidade de vida desses indivíduos. Benefícios significativos podem ser alcançados com perda a partir de 5% do peso corporal inicial. Associado a mudanças no estilo de vida, como melhoria nos hábitos alimentares e prática de atividades físicas. Dessa forma, o tratamento da obesidade deve ser integral e com abordagem multidisciplinar, com intervenções nos parâmetros cardiometabólicos,

antropométricos, psicológicos e sociais, a fim de tratar direta ou indiretamente a obesidade, bem como as suas comorbidades e complicações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Intervenções de base comportamental focadas em mudanças na dieta são fundamentais para a redução do peso corporal em indivíduos obesos. Para que isso ocorra, deve-se considerar um balanço energético negativo, condição na qual o gasto supera o consumo de energia. De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em Adultos, deve-se restringir de 500 a 1000 kcal/dia do gasto energético estimado, evitar a ingestão de alimentos processados e ultraprocessados, reduzir o consumo de sal e açúcar e dar preferência a preparações culinárias in natura ou minimamente processados. Deve-se ressaltar que a elaboração do plano deve ser feita por profissional capacitado, após avaliação nutricional que leve em conta não apenas hábitos alimentares, bem como preferências, valores individuais e potenciais barreiras que possam influenciar na mudança, uma vez que o sucesso do tratamento dietético depende da manutenção de mudanças na alimentação por toda a vida.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a inatividade física é um dos fatores de risco associada à grande maioria das mortes por doenças crônicas e, portanto, a prática de atividades também é recomendada para o manejo da obesidade, reduzindo o tecido adiposo visceral e contribuindo significativamente para a melhoria da qualidade de vida e capacidade funcional de obesos. A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) recomenda a prática de exercícios físicos aeróbicos, como caminhada, corrida, ciclismo e natação, por 250 a 300 minutos semanais por parte dos indivíduos com sobrepeso ou obesidade, que deve ser iniciado a partir de intensidade moderada, progredindo

de acordo com a capacidade física do indivíduo. Recomenda-se ainda a redução do tempo sedentário a cada 30 minutos. O exercício de força também é um potente estímulo para aumento da massa, da força e da potência musculares. Isso exerce efeito positivo na preservação da musculatura, que tende a diminuir devido a dietas de restrição calórica (GELIEBTER *et al.*, 1997; KRAEMER *et al.*, 1999).

Disfunções emocionais, sociais e cognitivas agem na manutenção da compulsão alimentar, frequentemente presente em indivíduos obesos (HILBERT, 2018). Assim, para além das consequências físicas, a obesidade pode provocar distúrbios psicológicos, como depressão, baixa autoestima, transtornos alimentares, estresse é baixa qualidade de vida (CHU *et al.*, 2019). Desse modo, medidas de apoio psicológico podem auxiliar no tratamento da obesidade, podendo ser realizadas individualmente ou em grupo e também por meio de terapia cognitivo-comportamental. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) também se apresentam como uma ferramenta importante no tratamento à obesidade. Podem ser entendidas como práticas de abordagem integral que consideram toda a dimensão do ser (físico, mental, emocional e social), por meio de atividades como yoga, meditação e auriculoterapia, melhorando o humor, reduzindo o estresse, ansiedade, depressão e insônia, sintomas frequentemente associados à obesidade. Portanto, é uma estratégia que complementa a abordagem profissional multidisciplinar.

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico inicia-se na prevenção secundária para impedir a progressão da doença para um estágio mais grave e prevenir complicações e deterioração posterior. (ABESO, 2016). Sendo assim, as mudanças de

estilo de vida e as técnicas cognitivo-comportamentais são fundamentais e devem estar presentes para o sucesso do tratamento.

De acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), o tratamento medicamentoso da obesidade e sobrepeso é indicado houver falha do tratamento não farmacológico em paciente com IMC igual ou superior a 30 kg/m²; com IMC igual ou superior a 25 kg/m² associado a fatores de risco como hipertensão arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipidemia, apneia do sono, gota, osteoartrose, entre outras ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres).

Existem no Brasil, atualmente, quatro medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, orlistate, liraglutida e semaglutida - 4 Os inibidores específicos da recaptação de serotonina, como a Sibutramina, são indicados quando a obesidade associa-se à quadros de depressão, ansiedade ou compulsão alimentar. Estudos demonstraram redução de 5 a 8% de peso corporal inicial em um período de 6 meses, em doses de 5 a 20 mg desse fármaco, associada à dieta hipocalórica. No entanto, seu uso é contraindicado em casos de pacientes com histórico de doenças cardiovasculares ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg). Em relação aos medicamentos que reduzem a digestão e absorção dos nutrientes, o principal representante é o Orlistat, que possui ação intestinal e age inibindo lipases pancreáticas, reduzindo em 30% a absorção de gorduras ingeridas (TORGERSON, *et al*, 2004). Em relação aos efeitos colaterais, há maior incidência àqueles relacionados ao trato gastrointestinal, como incontinência fecal, flatulência e resenha de óleo nas fezes. (TORGERSON, *et al*, 2004). A Liraglutida, conhecida como Victoza ou Saxenda, é um análogo

peptídeo glucagon 1 (GLP-1) capaz de aumentar a secreção de insulina nas células betas dependente de glicose, ocasionando a limitação de fluxo do glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e resultando no saciamento da fome. Como consequência, promove o emagrecimento nos pacientes (CONTE, 2015). Em relação aos efeitos secundários do medicamento, são relatados a melhora da pressão arterial, diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose (MARINHO, 2022).

A Samaglutida foi aprovada pela ANVISA em 2018 para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (Ozempic), mas em doses máximas de 1mg. Resultados do estudo internacional publicado no New England Journal of Medicine, realizado com cerca de 2000 pacientes, demonstrou redução de 17% do peso naqueles que receberam uma injeção semanal do medicamento. Assim, atualmente, a samaglutida é indicada como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e exercício físico aumentado para controle de peso em adultos obesos ou com sobrepeso na presença de pelo menos uma comorbidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Uma perda de peso de 5% mantida é um critério mínimo de sucesso, pois leva a melhora das doenças associadas. Os resultados a longo prazo dependem de constante vigilância na adequação do nível de atividade física e de controle da ingestão de alimento, além de outros fatores, como apoio social, familiar e automonitorização (ABESO, 2016). No entanto, a utilização de fármacos sem a mudança de hábitos alimentares, práticas de exercícios físicos e modificação no estilo de vida não fornecerão resultados a longo prazo, podendo causar efeito rebote. Sendo assim, é de suma importância o acompanhamento de profissionais qualificados como médico, nutricionista, farmacêutico e educador físico para proporcionar o melhor tratamento para o paciente (SILVA *et al*. 2013).

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é apenas parte do tratamento integral da obesidade, prioritariamente pautado na promoção de hábitos de vida saudáveis e longitudinais. Dessa forma, a cirurgia bariátrica é indicada em apenas alguns casos. Primeiramente, para pacientes com IMC maior ou igual a 50 Kg/m²; IMC maior ou igual a 40 Kg/m², com ou sem comorbidades, mas que não obtiveram sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado; IMC maior que 35 kg/m² e com comorbidades, porém sem sucesso no tratamento não farmacológico. Entre os procedimentos cirúrgicos reconhecidos como não experimentais pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), podem ser classificadas como não derivativas ou restritivas (banda gástrica laparoscópica ajustável e gastrectomia vertical) e derivativas ou disabsortivas (Cirurgia de Scopinaro e Duodenal switch). Podem ser ainda classificadas como mista, como é o caso da derivação gástrica com reconstituição do trânsito intestinal em Y de Roux – ou *bypass* gástrico. Além disso, há o balão intragástrico que, segundo a ANVISA, a indicação é em casos de paciente com IMC >27 kg/m², e é realizado como procedimento endoscópico. Assim, promove melhora das comorbidades relacionadas à obesidade, do estado psicossocial e da qualidade de vida do paciente, além de melhorias dos fatores de risco, como diabetes tipo 2, hipertensão, função cardíaca e respiratória e perfil lipídico, por exemplo.

As técnicas disabsortivas, são aquelas em que há alteração drástica na absorção dos alimentos a nível de intestino delgado por reduzir o tempo do alimento no trânsito intestinal, e apresentam melhores resultados na resolução de comorbidades e também na perda de excesso de peso. Por outro lado, técnicas puramente restritivas, que não alteram a fome do paciente e os procedimentos restritivos e metabólicos,

pois além de induzir à saciedade precoce reduzem também o grau de fome. Essa técnica apresenta, em geral, menor risco de complicações e mortalidade, além de maior facilidade para sua realização. Por fim, existem ainda as técnicas mistas, que são cirurgias que apresentam elevados índices de satisfação, bom controle das doenças associadas e excelente manutenção do peso perdido a longo prazo. São as cirurgias mais realizadas no Brasil e no mundo. Essa técnica causa uma restrição na capacidade de receber o alimento pelo estômago que se encontra pequeno e possui um desvio curto do intestino com discreta má absorção de alimentos.

A banda gástrica ajustável (BGA) consiste no implante de um dispositivo que envolve o estômago proximal e forma um reservatório gástrico, levando a sensação de saciedade. Contudo, existem elevada recidiva da obesidade e complicações a longo prazo (VILAR, 2020). A gastrectomia vertical, é o método mais realizado nos EUA, e consiste na remoção da grande curvatura do estômago. Como principal complicação, destaca-se a fístula. Já a cirurgia de Scopinaro, se caracteriza como uma gastrectomia parcial. Ela possui, pois, grande componente disabsortivo, sendo bastante eficaz na perda de peso. No entanto, devido ao maior risco de desnutrição proteica, as DBP vêm caindo em desuso (VILAR, 2020). A duodenal switch, o estômago é seccionado em forma de tubo, preservando a primeira porção do duodeno. Por fim, o *bypass* gástrico, é o método mais realizado no mundo. O componente restritivo constitui na confecção de uma bolsa gástrica, a partir da secção do estômago, enquanto o componente disabsortivo é caracterizado pelo desvio intestinal, em que o duodeno e a porção do jejuno não participam mais do trânsito alimentar (VILAR, 2020).

Por outro lado, a cirurgia bariátrica pode não estar disponível ou não é adequada para a

maioria das pessoas afetadas (BLÜHER, 2021), visto que cerca de 1 a cada 6 pacientes que realizaram a cirurgia, obtiveram ganho de peso de aproximadamente 10% (ATHANASIADIS *et al.*, 2021). As contraindicações para a operação incluem: paciente dependente de álcool e drogas ilícitas, portador de doença psiquiátrica grave, risco anestésico e cirúrgico classificado como ASA-IV e dificuldade na compreensão de riscos, resultados esperados e alterações no estilo de vida após o procedimento. Dentre as principais complicações das técnicas de cirurgia bariátrica, destaca-se o tromboembolismo pulmonar, a deiscência da sutura, fístulas, estenoses, infecções, hemorragia, anemia e deficiência vitamínica. Dado a complexidade da operação e os riscos envolvidos, a cirurgia bariátrica deve ser realizada em centros completos e especializados, com equipamentos adequados e equipe multidisciplinar composta por endocrinologista, nutrólogo ou nutricionista, psiquiatra ou psicólogo, além do cirurgião com especialização em Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Existe ainda a técnica de tratamento endoscópico da Obesidade, como o balão intragástrico (BIG). É uma opção minimamente invasiva, porém de caráter não permanente. Consiste na colocação de prótese de silicone no estômago que permanece implantada por 6 meses a 1 ano, levando à restrição mecânica de ingestão alimentar e à sensação de saciedade. Esse método pode ser considerado diante de IMC > 25 kg/m², com ganho de peso progressivo e tratamento clínico sem sucesso (VILAR, 2020).

Sintomas e Doenças Associadas

A obesidade é uma doença sistêmica que cursa com o desenvolvimento de múltiplas comorbidades que afetam a morbimortalidade dos pacientes obesos. Portanto, é importante com-

preender o paciente obeso como alguém amplamente acometido e com risco aumentado para diversas complicações.

Algumas comorbidades estão diretamente associadas com o aumento do peso corporal como: osteoartrite -principalmente de joelhos e quadril que sofrem com a sobrecarga de peso- e apneia obstrutiva do sono. Outras estão relacionadas com as alterações metabólicas do paciente obeso: doenças cardiovasculares, diabetes e dislipidemias. Além disso, a obesidade é considerada um fator de risco para diversos tipos de câncer.

O paciente obeso muitas vezes detém múltiplas alterações metabólicas como hiperglicemia, resistência insulínica, deslipidemia e hipertensão arterial que contribuem para o aumento do risco cardiovascular e para o desenvolvimento de doença arteriosclerótica e suas complicações. O ambiente inflamatório criado na obesidade, juntamente com a resistência insulínica contribui para o aumento no colesterol LDL e triglicérides e redução nos níveis de colesterol HDL (POWELL-WILEY, 2021).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um achado comum em pacientes obesos, e está relacionada com o aumento da mortalidade, hipertensão, arritmias cardíacas e morte súbita. A AOS deve ser investigada em pacientes que queixam de interrupções no sono noturno, roncos, sonolência diurna e sono não reparador. O tratamento da AOS muitas vezes é o uso de um aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas, conhecido como CPAP. No entanto a perda de peso nos pacientes obesos é parte importante do tratamento e, como sempre, deve ser encorajada: a perda de peso e mudanças no estilo de vida resultaram em redução de 57% no resultado do índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) diminuindo a necessidade do CPAP e reduzindo a gravidade dos sintomas (CARNEIRO-BARRERA, 2022).

O IMC elevado também é um fator importante no desenvolvimento de sintomas de depressão e ansiedade. O risco de desenvolver estes sintomas é ainda mais alto em pacientes com outras comorbidades associadas e também em mulheres obesas que têm aproximadamente o dobro de risco em relação a homens obesos (FULTON, 2022).

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença crônica de caráter multifatorial, considerada um grave problema de saúde pública. É associada à diversas outras comorbidades, como DM2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e doença arterial coronariana, bem como, consequentemente, a aumento significativo na mortalidade. Nos últimos anos, vêm surgindo novas opções para o tratamento farmacológico da obesidade,

embora com acesso ainda limitado no Brasil e com taxas de sucesso ainda baixas, especialmente no seguimento a longo prazo. A cirurgia bariátrica e metabólica vem se consolidando como uma das melhores opções terapêuticas para a obesidade grave, especialmente quando há comorbidades. No entanto, todo paciente obeso deve receber inicialmente orientações para mudanças no estilo de vida, com estímulos para uma alimentação saudável e a prática regular de atividade física. A abordagem dos aspectos genéticos, metabólicos, psicossociais, culturais e de estilo de vida permite fundamentar a doença enquanto uma enfermidade plural e revela a necessidade do desenvolvimento de políticas públicas intersetoriais que reduzam os fatores de risco e a morbimortalidade, aprimorando a qualidade dos indivíduos obesos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: 13 de jun de 2024.
- ALMEIDA, M. L. DE; BUENO JÚNIOR, C. R.; MONTEIRO, C. DE P. Dance in the treatment of childhood obesity: a proposed protocol. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 26, n. 1, p. 43–47, jan. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1517-869220202601219015>>.
- ALVES, K. R.; BAGGIO, M. A.; CAVALHEIRO, R. F.; HIRANO, A. R.; MACHINESKI, G. G.; MATIAS, L. DE. Childhood obesity in the perception of children, families and health and education professionals. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 30, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2019-0331>>.
- APOVIAN, C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American Journal of Managed Care*, v. 22, n. 7 Suppl, p. s176–s185, 2016.
- ATHANASIADIS, D. I.; MARTIN, A.; KAPSAMPELIS, P.; MONFARED, S.; STEFANIDIS, D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surgical Endoscopy*, v. 35, n. 8, p. 4069–4084, ago. 2021. DOI: 10.1007/s00464-021-08329-w.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, p. 288–298, 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- CARNEIRO-BARRERA, A. *et al.* Effect of an interdisciplinary weight loss and lifestyle intervention on obstructive sleep apnea severity. *JAMA Network Open*, v. 5, n. 4, p. e228212, 22 abr. 2022.
- CHU, D. *et al.* An update on obesity: mental consequences and psychological interventions. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, v. 13, n. 1, p. 155–160, 2019.
- CONTE, S. C. Perspectivas de perda de peso com o uso de liraglutida: revisão da literatura. *Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research*, v. 9, n. 1, p. 84–90, 2015.
- CORRÊA, V. P. *et al.* O impacto da obesidade infantil no Brasil: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 14, n. 85, p. 177–183, out. 2020. Disponível em: <<https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1208>>.
- COSTA, D. A. *et al.* Repercussões clínicas, endócrinas e psicológicas da obesidade infantil: uma revisão de literatura / Clinical, endocrine and psychological repercussions of childhood obesity: an literature review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 83068–83083, ago. 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/34790>>.
- DEPARTAMENTO DE NUTROLOGIA ORIENTAÇÃO MANUAL DE OBESIDADE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA 3ª EDIÇÃO REVISADA E AMPLIADA. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Manual_de_Obesidade_-_3a_Ed_web_compressed.pdf>.
- FULTON, S. *et al.* The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 1, p. 18–35, 2022. DOI: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
- GELIEBTER, A. *et al.* Effects of strength or aerobic training on body composition, resting metabolic rate, and peak oxygen consumption in obese dieting subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 66, p. 557–563, 1997.
- HILBERT, A. Binge-eating disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 42, n. 1, p. 33–43, 2018.
- KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 1 mar. 2021.
- KIM, D. *et al.* Factors affecting obesity and waist circumference among US adults. *Preventing Chronic Disease*, v. 16, 3 jan. 2019.

KRAEMER, W. J. *et al.* Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 31, n. 9, p. 1320-1329, 1999.

MARINHO, G. R.; NARA, N.; ANDRADE, N. O. O uso farmacoterapêutico da liraglutida na obesidade. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 41, n. 3, p. 2317-4404, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SCTIE/MS No 53, de 11 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midi-as/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf>. Acesso em: 13 de jun de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midi-as/relatorios/2023/Relatorio_837_liraglutida_obesidade.pdf>. Acesso em 13 de jun de 2024.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. Overweight & Obesity Statistics. Disponível em: <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>>. Acesso em: 13 de jun de 2024.

PINHEIRO, A. R. DE O.; FREITAS, S. F. T. DE; CORSO, A. C. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 4, p. 523-533, dez. 2004.

POWELL-WILEY, T. M. *et al.* Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 143, n. 21, 22 abr. 2021.

ROCHA SILVA, G. P. DA; ALMEIDA, S. DE S.; BRAGA COSTA, T. M. Family influence on the nutritional status and eating habits of six to nine year-old children. *Revista de Nutrição*, v. 34, e200165, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e200165>>.

SILVA, E. D. C.; TESSER, C. D. Experiência de pacientes com acupuntura no Sistema Único de Saúde em diferentes ambientes de cuidado e (des)medicalização social. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, n. 11, 2013.

SMITH, J. D.; FU, E.; KOBAYASHI, M. A. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2020 May 7; 16:351-378. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32097572; PMCID: PMC7259820.

THOMAS-EAPEN, N. Childhood Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 48, n. 3, p. 505-515, set. 2021.

TORGERSON, J. S. *et al.* XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, v. 27, n. 1, p. 155-161, 23 dez. 2003.

VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016.

Capítulo 2

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA: UMA REVISÃO DE LEITURA

CAMILA FIORE DE ANDRADE¹
LUÍSA MACEDO DE CASTRO PERILLO¹

¹Discente - Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Palavras-chave: Terapia; Reposição Hormonal; Menopausa

INTRODUÇÃO

Menopausa é um evento fisiológico natural associado à redução da secreção hormonal dos ovários, relacionado à idade. Essa insuficiência da função ovariana causa uma deficiente produção estrogênica. Denomina-se de pré-menopausa o período anterior a ocorrência do último sangramento cíclico, quando a menstruação está irregular. Em seguida do último ciclo menstrual, tem-se o início da menopausa que é sucedida pela pós-menopausa, na qual há a ocorrência dos sintomas em maior intensidade.

No Brasil, segundo o IBGE, há 29 milhões de brasileiras na menopausa, sendo que, de acordo com o estudo realizado por pesquisadores da Faculdade de Medicina de Jundiaí, do ABC e da Universidade de São Paulo, 73,1% delas sentem os sintomas do climatério no período entre a pré-menopausa e a menopausa. Enquanto isso, 78,4% os sentem no pós-menopausa. Desse modo, em decorrência do climatério, milhares de mulheres sofrem de sintomas que afetam sistemas corporais distintos, como sudorese, fragilidade óssea, alterações urogenitais e mamárias.

Desenvolveu-se, dessa forma, mecanismos de terapia de reposição hormonal (THM) que buscam compensar as alterações metabólicas a partir da estrogenoterapia isolada ou associada à progesterona para maximizar a qualidade de vida feminina no período da menopausa. Os meios hormonais que podem ser prescritos são os estrógenos sintéticos e os naturais que podem ser associados aos progestágenos e o tratamento pode ser administrado por via oral, injetável, vaginal, transdérmica e mediante implante. Porém, apesar dessas formas alternativas de terapia, somente 52% das mulheres as utilizam.

Esse capítulo busca retratar a historicidade e as vias de aplicação da THM em associação com a análise dos benefícios e dos possíveis efeitos colaterais, relacionados às contraindicações do tratamento. Assim, tem-se por objetivo realizar uma revisão de leitura a respeito da terapia hormonal em relação à menopausa e seus impactos na saúde da mulher.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de leitura sistemática realizada no período de maio a junho de 2024, por meio de pesquisas das bases de dados “Pubmed”, “Google Acadêmicos” e “Portal Capes”. Foram utilizados os seguintes descritores: “Terapia”, “Reposição hormonal” e “Menopausa”. Nos critérios de inclusão, aplicaram-se os escritos em língua portuguesa e inglês que tivessem relação direta com o tema, publicados no período de 2006 a 2021. Como critério de exclusão, foram descartados artigos sem conclusão amplamente respaldada pela comunidade científica e aqueles que não abordavam diretamente a proposta estudada. Após os critérios de seleção restaram oito artigos que foram submetidos a leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Historicidade

Inicialmente, a terapia de reposição hormonal (THM) tem sido objeto de pesquisa desde 1960, período no qual eram administradas doses isoladas de estrogênio para as mulheres menopausadas, ocasionando complicações majoritariamente em nível endometrial. Na década de 1980, a THM ganhou ascensão devido ao uso de progestinas, compostos que interagem com os receptores da progesterona nos tecidos-alvo, garantindo o seu efeito protetor no endométrio. O apogeu dessa terapia deu-se em meados de

1990, quando os estudos observacionais e animais obtiveram o resultado de potencial prevenção de doença coronariana, demência e perda óssea. Com estudo *“Heart and Estrogen/progestin Replacement Study”* em 1998 e os resultados da *Women’s Health Initiative* (WHI) (4) em 2002 e em 2004, foi indicado o aumento do câncer de mama em pacientes submetidas ao tratamento hormonal. Desse modo, marca-se uma nova fase da THM em que critérios, como idade da paciente, sintomas e tempo de menopausa, são usados para embasar o tratamento. Atualmente, no século 21, a terapia de reposição hormonal é utilizada de forma individualizada, acompanhada por atendimento médico, a fim de monitorar os possíveis efeitos colaterais.

Terapia Hormonal

A terapia hormonal (THM) abrange diversas classes de medicamentos distintos, sendo que a base da reposição hormonal na ausência de função ovariana é o estrogênio, geralmente, com o acréscimo de um progestogênio. Atualmente, a terapia de reposição hormonal recomendada a mulheres com útero na pós-menopausa é a associação do estrogênio e do progestogênio, enquanto à parcela do público feminino que não consegue tolerar os progestogênios e que apresenta alto risco de doença cardiovascular é preferível o uso isolado dos estrogênios. Por fim, àquelas pacientes submetidas à histerectomia pode-se utilizar somente estrogênios, uma vez que o carcinoma de endométrio, que pode ser uma consequência desse método, não é viável.

Os métodos terapêuticos mais utilizados são estrogênio isolado cíclico ou contínuo, progestógeno isolado cíclico ou contínuo, estrogênio cíclico e progestógeno cíclico, estrogênio contínuo e progestogênio cíclico trimestral ou

quadrimestral, estrogênio e progestogênio combinados contínuos, associações de estrogênios e androgênios cíclicos e contínuos. Dentre os tipos de estrogênios que podem ser utilizados: 17-betaestradiol, estrogênios conjugados, estríol, promestriene, benzoato de estradiol, valerato de estradiol e estradiol. Já os progestógenos mais administrados são acetato de medroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, nomegestrol, levonorgestrel, noretisterona, acetato de ciproterona e acetato de noretisterona.

Quando administrados por via oral, necessita-se de maiores doses de hormônios, visto que esses são metabolizados na parede do trato gastrointestinal e na sua primeira passagem pelo fígado. Assim, há perda de aproximadamente 30% do seu efeito e do seu estímulo a proteínas e enzimas hepáticas. As vias não orais requerem menores doses, pois possuem absorção elevada e não sofrem inativação hepática, sendo a terapia vaginal a mais apropriada para mulheres com sintomas vulvovaginais ou urinários. Nesse tipo de aplicação, ocorre absorção sistêmica em níveis um quarto daqueles alcançados com dose oral semelhante.

Efeitos Positivos

A terapia de reposição hormonal mostra-se amplamente eficiente na redução dos sintomas da menopausa. Esses sintomas, de modo geral, afligem mais de 70% das mulheres, sendo que dessas 73% são acometidas por ondas de calor e 30% por atrofia vulvovaginal, ocorrendo a ausência de lubrificação e dispareunia, ambos os principais efeitos relatados.

As ondas de calor são os sintomas menopausais mais frequentes. Mulheres portadoras desse efeito relatam redução de 75% na frequência e 87% da severidade dessas a partir do uso do hormônio terapia, visto que, mediante a

administração do estrogênio, é efetivo o controle dos suores noturnos em poucos dias. A importância de minimizar tal mazela é a regulação do ciclo do sono e a melhora da capacidade cognitiva, prejudicados pela ocorrência do fenômeno abordado durante a noite. Dessa forma, vê-se grande melhora na qualidade de vida feminina por causa do alívio do desconforto que, em casos mais graves, pode desencadear um quadro depressivo.

As atrofia vulvovaginais consistem no ressecamento vaginal causado pela diminuição dos níveis de estrogênio depois da menopausa. Esse ressecamento ocorre devido ao papel fundamental do estrogênio no desenvolvimento dos pequenos e grandes lábios da vulva, ajudando a manter a espessura da parede vaginal adequada, além de promover a lubrificação local. Em consequência da queda desse hormônio, a vulva e a vagina são afetadas pela perda da elasticidade, que pode ocasionar na mulher a sensação de encurtamento da vagina, não pela diminuição de tamanho, mas pela maior rigidez do canal.

Nessa fase da menopausa, tais mudanças deixam as relações sexuais mais desconfortáveis, alterando a libido da mulher. Cerca de 60,6% das mulheres relataram diminuição da atividade sexual após a menopausa. Aproximadamente 25,7% negaram satisfação com o intercursos sexual. Na análise por regressão linear múltipla, associaram-se à atividade sexual a idade ($p < 0,01$), o grau de satisfação sexual ($p = 0,01$) e a sintomatologia climatérica ($p = 0,02$). Quanto maior a idade, mais intensa a sintomatologia climatérica, menor a satisfação sexual e menos frequente a atividade sexual. Os sintomas climatéricos que se correlacionaram com a atividade sexual foram os fogachos ($p = 0,05$), a irritabilidade ($p = 0,04$), a melancolia/tristeza ($p = 0,04$), as artralgias/mialgias ($p < 0,01$) e a fraqueza/cansaço ($p < 0,01$) (DE

LORENZI *et al.*, 2006). Para a diminuição desses sintomas, utiliza-se doses baixas de estrógenos local, as quais quando administradas somente na vagina não necessitam de associação à progesterona. Todavia, para mulheres com antecedentes de câncer de mama, não há dados suficientes que confirmem a segurança da estrogoterapia local, logo, deve-se considerar utilizar terapia não hormonal com hidratantes. Diante do exposto, a terapia hormonal mostra-se uma alternativa de alívio desse quadro para parte das mulheres.

Outro sintoma da diminuição dos níveis de estrógeno é a perda da elasticidade da pele. Isso ocorre porque o conteúdo de colágeno desse órgão é dependente desse hormônio e a sua falta resulta em uma pele mais delgada e menos elástica. Ademais, os receptores de estrógeno são encontrados nas glândulas sebáceas e isso, possivelmente, está ligado à sensação de ressecamento da pele. Consequentemente, no climatério, a pele adquire um aspecto de enrugamento, secura e adelgaçamento, tornando-se mais suscetível ao trauma. Para minorar esse problema, recomenda-se o tratamento com estrógenos que aumentam a vascularização da pele, alterando o tecido conectivo dérmico. Esse resultado acontece devido a maior retenção de água na derme pelo ácido hialurônico após curto período de estrogoterapia. Além disso, o uso tópico de estradiol aumenta a produção de colágeno na pele.

Durante a menopausa, aumentam-se as probabilidades da incidência de trombose venosa. Esse cenário é causado pela diminuição da vasoconstrição, da liberação de enzimas prostaclicas e das óxido nítrico sintetase nas paredes vasculares e no coração pelo estrogênio. Assim, a terapia de reposição hormonal é capaz de alterar o sistema homeostático, reduzindo os inibidores naturais de coagulação e aumentando a atividade fibrinolítica.

Efeitos Negativos

Evidências indicam relação entre a terapia de reposição estrogênica e o aumento da incidência de câncer de mama. Embora esse nível de associação seja controverso, há um grau de evidência A que demonstra o aumento da porcentagem de densidade mamária (PMD) é a administração de estrógeno isolado ou associado à progesterona. A PMD é um forte fator de risco para neoplasia de mama, sendo influenciada por algumas formas de terapia hormonal. Desse modo, a associação de estrógeno e progesterona aumenta a PMD de 3 a 5%, significativamente maior que o placebo e o estrógeno isoladamente.

Em relação ao uso da estrogoterapia, sabe-se que pacientes de curto prazo não tiveram aumento do risco de câncer de mama, já aquelas de longo prazo tiveram considerável aumento do risco, o qual parece elevar-se de acordo com o tipo da terapia administrada e da idade. Já as submetidas à estroprogestagenioterapia possuem maiores riscos de câncer de mama proporcionais ao tipo de uso e ao tempo. Às mulheres que apresentam riscos de câncer de mama, seria prudente indicar formas de terapia hormonal que utilizem progestogênios com intervalos de tempo maiores em esquemas cíclicos (a cada três ou quatro meses) ou em esquemas combinados contínuos. Para minimizar os efeitos colaterais, podem ser utilizadas substâncias de papel inibitório sobre a proliferação do epitélio mamário. Logo, a relação risco-benefício deve ser verificada em mulheres a depender da idade, do tempo de uso de terapia e dos fatores de risco individuais para o desenvolvimento do câncer de mama.

Ademais, a administração de estrógeno sem associação a progestógenos induz a hiperplasia e o câncer do endométrio. Estudos de observações iniciais indicam que mulheres que usaram

apenas o estrogênio eram de quatro a sete vezes mais propensas a desenvolver neoplasias uterinas quando comparadas a outras. Entretanto, a aplicação simultânea de progestogênios previne este problema na maioria dos casos. Nesse sentido, as mulheres com útero devem receber a associação com progestágeno por no mínimo doze dias ao mês nos esquemas sequenciais, já nos esquemas combinados contínuos tem-se maior proteção endometrial quando comparados aos cíclicos. Porém, mesmo para mulheres em tratamento com progestogênio, há risco de desenvolvimento de câncer do endométrio principalmente se já utilizaram estrogênios sem oposição anteriormente. Portanto, é importante que, durante o tratamento, haja a avaliação do endométrio de todas as mulheres.

A exposição contínua do endométrio ao estrogênio sem ação da progesterona ocasiona períodos de dependência dos níveis de produção estrogênica e de maior ou menor presença de receptores estrogênicos nas células endometriais em proliferação anormal. Essa se caracteriza como hiperplasia do endométrio, traduzida pelo aumento do número e da dimensão das glândulas e do estroma. Para o diagnóstico da hiperplasia, pode ser verificada a presença de atipias celulares que caracterizam alto risco para o desenvolvimento do carcinoma de endométrio. O risco de mulheres desenvolverem essa doença após os 50 anos é de 2 a 3% e cerca de 90% delas a desenvolvem após a menopausa.

Com o propósito de minimizar o desenvolvimento do câncer de útero e o câncer de endométrio, o ginecologista responsável pela administração da terapia de reposição hormonal deve avaliar fatores constitucionais, metabólicos e hormonais. Dentre eles: anovulação crônica, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes, hipertensão, portado-

ras de sangramento endometrial anormal ou hiperplasia endometrial, histórico familiar de câncer de endométrio ou de mama.

Contraindicações

- Constituem contraindicações absolutas aos estrogênios:
- Neoplasias malignas de mama e de endométrio recentes;
- -Hepatopatia severa ativa;
- Tromboembolismo agudo;
- Sangramento genital anormal de causa desconhecida;
- Porfiria.

Quanto às contraindicações relativas assina-
lam-se:

- Tromboembolismo venoso prévio;
- Doença coronariana estabelecida;
- Hipertensão arterial severa ou hipertensão prévia sem estabilização após o tratamento;
- Diabetes melito não controlada;
- Histórico familiar de câncer de endométrio e de mama;
- Antecedentes de hiperplasia atípica de mama;
- Doenças autoimunes em atividade;
- Meningioma;
- Mioma uterino e endometriose pregressa;
- Doenças da vesícula biliar;
- Melanoma.

Relação com a Osteoporose

O tratamento com estrogênio exógeno pode ajudar a manter a massa óssea e, assim, reduzir o risco de fraturas. Isso acontece porque o estrogênio tem atividade direta sobre os osteoclastos, os osteoblastos e os osteócitos com os principais efeitos de agente antirreabsortivo, por meio da redução do número e da função dos

osteoclastos mediado por várias vias. Fisiologicamente, os estrógenos inibem a diferenciação e a atividade dos osteoclastos pelo efeito direto nos osteoblastos pelo receptor específico $ER\alpha$, mas também atua indiretamente nos precursores de osteoclastos e T-linfócitos. Ademais, os estrógenos mantêm a formação da massa óssea, especialmente, ao reduzir a apoptose de osteoblastos e de osteócitos. A importância desse tratamento se deve à atividade prejudicada dos osteoblastos durante a menopausa.

Diante desse cenário, o osso é um tecido fortemente dependente de estrogênio, o qual é responsável pela formação e pela manutenção da massa mineral óssea durante a vida. Assim, a deficiência desse hormônio propicia maior fragilidade óssea, o que aumenta a incidência de fraturas. Dentre elas, as mais recorrentes, durante o climatério, estão associadas à osteoporose espinhal. Entretanto, a incidência de cada tipo de fratura varia de acordo com a idade de modo que fraturas de punho tornam-se mais notáveis por volta da idade da menopausa, enquanto fraturas vertebrais e de quadril aumentam acentuadamente em idades mais avançadas.

Segundo estudos da WHI, há efetividade da terapia hormonal na prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose. Assim, dentre as mulheres do estudo com idade entre 50 e 79 anos que foram selecionadas para receber a terapia hormonal, durante uma média de 5,2 anos, houve uma redução de 34% na incidência de fratura de quadril se comparadas ao grupo placebo. Embora a estrogenterapia possua efeito protetor em relação à osteoporose, é indicado que esse não persiste de forma significativa após a interrupção da terapia. Logo, entre as mulheres no período pós-menopausa que participaram do estudo nacional de avaliação de

risco de osteoporose nos Estados Unidos, aquelas que interromperam a terapia hormonal nos últimos 5 anos tiveram um risco de fratura de quadril semelhante ao de mulheres que nunca usaram a terapia.

Relação com Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em mulheres na pós-menopausa. A senescência ovariana durante a menopausa potencializa a ocorrência da doença arterial coronariana, uma vez que altera fatores da função cardíaca, pressão arterial e alguns parâmetros metabólicos, como a tolerância à glicose e o perfil lipídico. Isso acontece, pois o estrógeno, que se encontra em deficiência nessa fase, exerce diversas ações benéficas sobre os parâmetros cardiovasculares, dentre eles, tem-se a melhora do perfil lipídico, do fluxo vascular arterial, da pressão arterial e do débito cardíaco.

Estudos observacionais indicam que a terapia hormonal pode prevenir a aterosclerose e reduzir eventos cardiovasculares (ECV) por meio de efeitos sistêmicos ou genômicos e não genômicos diretamente no coração e nos vasos. Entre outros benefícios, os estrógenos possuem efeitos vasodilatadores devido à liberação de gases, como o óxido nítrico, pelo endotélio e de substâncias que controlam o tônus arterial, resultando em vasodilatação imediata via receptores estrogênicos. Além disso, o estrogênio tem ação antioxidante na placa ateromatosa à medida em que diminui a formação de peroxidases lipídicas ao minimizar a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL), um potente indutor da formação de placas nos vasos. Com a redução do estrógeno na menopausa, tem-se maiores níveis de LDL e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), uma vez que esse hormônio induz alterações nas apoli-

poproteínas, parte proteica do sistema de transporte dos lipídios. Essa alteração de lipídogramas ocasiona a formação de partículas menores, mais densas e, potencialmente, mais aterogênicas, sendo um fator relevante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de doenças cerebrovasculares isquêmicas.

Nesse cenário, o estudo “*Danish Osteoporosis Prevention Study*” (DOPS), randomizado, envolvendo 1006 mulheres acompanhadas por 10 anos, demonstrou que mulheres jovens tratadas na pré-menopausa com terapia hormonal apresentaram uma redução significativa de eventos cardiovasculares e mortalidade quando comparadas ao grupo controle. Desse modo, acredita-se que a administração oral do estrogênio aumentaria os fatores pró-inflamatórios tais como a matriz metaloprotease 9, a qual, agindo na placa ateromatosa, acarretaria estabilidade. No que tange à segurança do tratamento, a fim de evitar a ocorrência de eventos tromboembólicos, é imprescindível avaliar a idade da paciente, visto que, em mulheres jovens, há menor risco devido à ausência de substrato aterosclerótico. Em contrapartida, deve ser analisada a relação risco-benefício em mulheres com mais de 60 anos pela presença mais recorrente do substrato aterosclerótico.

Apesar dos benefícios, a estrogénoterapia deve ser administrada em baixas doses, a fim de prevenir o aumento da coagulabilidade. Devido a esse risco, a terapia hormonal é contraindicada a mulheres com histórico de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e embolia pulmonar.

CONCLUSÃO

A terapia hormonal, que consiste na administração de estrógenos associados ou não com progestinas, mostra-se, a partir dessa revisão de leitura, eficaz no alívio dos principais sintomas

da menopausa, o que resulta na melhora da qualidade de vida da mulher nessa fase. Todavia, é de extrema importância existir atendimento médico especializado que, primeiramente, avalie a viabilidade do tratamento para cada paciente, com base nas possíveis contraindicações, analisando a relação risco-benefício. Desse modo, caso indicado, deve haver um acompanhamento médico que dê prosseguimento à terapia hor-

monal, administrando-a de forma individualizada, a partir da análise de exames clínicos e da investigação do histórico da paciente. Portanto, essa revisão de leitura objetivou reunir informações relacionadas aos riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa, em associação com suas contraindicações, para contribuir com a análise e o debate da eficiência desse tipo de intervenção médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DE LORENZI, D. R. S. *et al.* Frequência da atividade sexual em mulheres menopausadas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 52, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000400027>.

FLORES, V.A. *et al.* Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine Reviews*, 2021, v. 42, p. 720–752, 2021. DOI: 10.1210/edrev/bnab011.

GIOCOMINI, D. R. *et al.* Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. *Semina: Ciências Biológicas e Saúde*, Londrina, v. 27, n. 1, p.71-92, 2006. DOI :10.5433/1679-0367.2006v27n1p71.

GOSSET, A. *et al.* Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101551.

LIMA, J. C. V. *et al.* Farmacoterapia da reposição hormonal. *Scientific Electronic Archives*. Issue, v. 15, 2022. DOI: 10.36560/151220221627.

PALACIOS, S. *et al.* Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health* v. 15, 2019. DOI: 10.1177/1745506519864009.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* v. 58, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044>.

ROZENBERG, S. *et al.* Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporosis International*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05497-8>.

Capítulo 3

AVANÇOS PROMISSORES NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS

LETÍCIA SILVA BRANDÃO DOS SANTOS¹
LAURA BETTONI DELATORRE²
ESTER HELOÍSA MAIRESSE RAMOS³
OCTÁVIO LIMA COUTO ROSA⁴
LUISA FERNANDES MOTA⁴

¹Discente - Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares (UFJF)

²Discente - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

³Discente - Afa Faculdade de Ciências Médicas Palmas (AFYA)

⁴Discente - São Leopoldo Mandic Campinas (MANDIC)

Palavras-chave: Endometriose; Terapias Inovadoras; Abordagens Personalizadas

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição médica que afeta significativamente a qualidade de vida de milhões de mulheres em todo o mundo, resultando em dor crônica e complicações associadas. Recentemente, diversos estudos têm se dedicado a ampliar o entendimento dessa condição multifacetada e a desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes. Entre esses estudos, destacam-se pesquisas que exploram o potencial de compostos naturais, como o indole-3-carbinol (I3C), na inibição do crescimento de lesões endometrióticas, revelando novas perspectivas para o tratamento dessa condição complexa (RUDZITIS-AUTH *et al.*, 2022).

Além disso, há um interesse crescente em compreender melhor os métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção da endometriose. Estudos recentes têm fornecido insights valiosos, destacando a importância de uma abordagem holística que considere não apenas a gestão dos sintomas, mas também a identificação precoce e o manejo eficaz das complicações associadas à endometriose. Essas pesquisas têm contribuído para a melhoria dos protocolos clínicos e para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes (AMRO *et al.*, 2022).

Revisões narrativas têm desempenhado um papel crucial ao oferecer uma visão abrangente das opções terapêuticas disponíveis para mulheres com endometriose. Por exemplo, a revisão de Lee *et al.* destaca o papel do dienogeste no tratamento dessa condição, fornecendo uma análise detalhada da eficácia e dos possíveis efeitos colaterais desse medicamento. Essas revisões são fundamentais para orientar a prática clínica, fornecendo aos profissionais de saúde informações atualizadas e baseadas em evidências para a tomada de decisões no manejo da endometriose (LEE *et al.*, 2023).

Este trabalho explora os desenvolvimentos mais recentes e promissores na compreensão da endometriose, abrangendo desde novas abordagens terapêuticas até avanços na identificação de fatores de risco. Ao destacar as perspectivas atuais e futuras, busca-se oferecer uma visão abrangente sobre como esses avanços estão moldando o cenário do cuidado da saúde para mulheres com endometriose (HUNG *et al.*, 2024).

MÉTODO

Esta revisão integrativa foi cuidadosamente delineada para explorar os avanços promissores na prevenção e tratamento da endometriose. A pesquisa iniciou-se com uma busca exaustiva em bases de dados relevantes, como PubMed e PsycINFO, utilizando termos-chave específicos, tais como "*Endometriosis*", "*Innovative therapies*" e "*Personalized approaches*". A seleção de artigos foi restrita a publicações em inglês dos últimos cinco anos (2020-2024), garantindo a atualidade e relevância dos dados.

Durante a triagem dos estudos, foram estabelecidos critérios estritos de inclusão e exclusão. Foram considerados apenas ensaios clínicos randomizados, meta-análises, estudos de caso controlados e análises sistemáticas, visando incorporar evidências robustas e de alta qualidade. Relatórios preliminares, resumos de conferências e revisões narrativas foram excluídos para manter o foco em evidências científicas sólidas.

A análise detalhada dos estudos selecionados envolveu uma avaliação metódica das terapias inovadoras utilizadas e seus resultados clínicos associados. Foram identificadas convergências e divergências nas abordagens terapêuticas, além de possíveis lacunas na literatura. Destacou-se também as tendências emergentes e os avanços na prática clínica, com o intuito de direcionar futuras pesquisas.

A síntese dos resultados foi realizada para oferecer uma visão abrangente e atualizada das abordagens terapêuticas na endometriose. O objetivo foi integrar os achados de diferentes estudos, proporcionando uma compreensão holística e contribuindo para o avanço do conhecimento e prática clínica nesse campo da saúde feminina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 268 artigos. Destes, 258 foram excluídos por não adentrar nas características avaliadas ou por apresentarem temas específicos e amplos. Foram selecionados 10 trabalhos para compor as discussões apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 22.1**).

Tabela 22.1 Estudos selecionados para compor a análise integrativa

Autor e Ano	Metodologia do Estudo	Principais Conclusões
KECKSTEIN <i>et al.</i>, (2023)	Ensaio clínico randomizado prospectivo comparando a Coagulação Híbrida a Plasma de Argônio (HybridAPC) e a excisão afiada no tratamento da endometriose.	A Coagulação Híbrida a Plasma de Argônio (HybridAPC) pode ser uma alternativa eficaz e segura à excisão afiada no tratamento da endometriose, sugerindo vantagens em termos de dor pós-operatória reduzida, recuperação mais rápida e possivelmente uma taxa de recorrência da endometriose comparável ou inferior.
PUROHIT <i>et al.</i>, (2023)	Descrição de uma abordagem inovadora para o tratamento da endometriose pélvica grave, combinando uma estratégia conservadora de histerectomia vagino-laparoscópica com terapia hormonal de longo prazo.	A estratégia conservadora vagino-laparoscópica de histerectomia, seguida por 24 meses de terapia com acetato de medroxiprogesterona em depósito, é eficaz no alívio dos sintomas da endometriose pélvica grave, resultando em melhoria significativa na qualidade de vida e complicações pós-operatórias reduzidas.
SHI <i>et al.</i>, (2023)	Detalhamento das classes de medicamentos utilizados no tratamento da endometriose, explanando seus mecanismos de ação, eficácia clínica e efeitos colaterais.	As medicações apresentadas demonstram eficácia na redução dos sintomas associados à endometriose, melhoria na qualidade de vida das pacientes e diminuição de desfechos relacionados à segurança, como efeitos colaterais e impactos na fertilidade e saúde reprodutiva.
TAYADE <i>et al.</i>, (2023)	Análise detalhada sobre a eficácia do Dienogeste no tratamento da endometriose em adolescentes.	O Dienogeste demonstra ser eficaz na redução da dor pélvica associada à endometriose em adolescentes, bem como na melhoria significativa da qualidade de vida. Isso sugere que o Dienogeste pode ser uma opção terapêutica promissora e bem tolerada para essa faixa etária, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando o bem-estar geral das pacientes.

QIN *et al.*, (2024)

Análise abrangente dos efeitos da atorvastatina na prevenção e tratamento da endometriose.

A atorvastatina exerce efeitos benéficos na redução das lesões endometrióticas e na preservação da função ovariana, sugerindo uma abordagem terapêutica abrangente para a endometriose. Os resultados também indicam segurança e tolerabilidade do medicamento, com perspectivas promissoras para o tratamento dessa condição complexa.

MARTIRE *et al.*, (2024)

Análise detalhada do tratamento da endometriose profunda em adolescentes, oferecendo uma avaliação minuciosa das opções terapêuticas disponíveis.

O estudo oferece diretrizes claras para os profissionais de saúde no manejo eficaz da endometriose em adolescentes, visando melhorar sua qualidade de vida e prevenir complicações futuras. Uma abordagem multidisciplinar e personalizada é essencial para garantir o melhor resultado clínico e o bem-estar das pacientes jovens com endometriose.

Discussão

O estudo conduzido por KECKSTEIN *et al.*, (2023) apresenta um ensaio clínico randomizado prospectivo comparando a Coagulação Híbrida a Plasma de Argônio (HybridAPC) e a excisão afiada no tratamento da endometriose. O HybridAPC, uma técnica minimamente invasiva, é avaliado em comparação com o método tradicional de excisão afiada. Os resultados sugerem que a Coagulação Híbrida a Plasma de Argônio (HybridAPC) pode ser uma alternativa eficaz e segura à excisão afiada no tratamento da endometriose. Os pesquisadores provavelmente encontraram diferenças significativas entre os dois métodos em termos de dor pós-operatória, taxa de recorrência da endometriose e tempo de recuperação. A HybridAPC, sendo uma técnica minimamente invasiva, pode oferecer vantagens em relação à excisão afiada, como menor dor pós-operatória devido a uma abordagem menos invasiva, recuperação mais rápida e possivelmente uma taxa de recorrência da endometriose comparável ou até mesmo inferior. No entanto, é importante ressaltar que cada paciente é única e os resultados podem variar dependendo de diversos fatores, incluindo

a gravidade da endometriose, a habilidade do cirurgião e as condições específicas de cada caso.

PUROHIT *et al.*, (2023) descrevem uma abordagem inovadora para o tratamento da endometriose pélvica grave, combinando uma estratégia conservadora de histerectomia vagino-laparoscópica com terapia hormonal de longo prazo. Ao abordar os desafios cirúrgicos associados à endometriose severa, os autores oferecem uma alternativa que visa não apenas aliviar os sintomas, mas também preservar a função reprodutiva e melhorar a qualidade de vida das pacientes. A técnica cirúrgica conservadora, combinada com a terapia hormonal subsequente, pode representar um avanço significativo no manejo dessa condição complexa, proporcionando resultados promissores a longo prazo. Os autores sugerem que a estratégia conservadora vagino-laparoscópica de histerectomia, seguida por 24 meses de terapia com acetato de medroxiprogesterona em depósito, é eficaz no alívio dos sintomas da endometriose pélvica grave. Os pacientes submetidos a esse modelo de tratamento apresentaram uma melhoria

significativa na qualidade de vida, além de complicações pós-operatórias reduzidas.

SHI *et al.*, (2023) detalham classes de medicamentos utilizados no tratamento da endometriose, explanando seus mecanismos de ação, eficácia clínica e efeitos colaterais. Medicamentos convencionais, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e contraceptivos hormonais, são avaliados pelos autores. Além disso, abordam terapias mais recentes, como moduladores seletivos de receptores de progesterona (SPRMs), agonistas de GnRH e inibidores de aromatase, apresentando evidências de estudos clínicos recentes. Também exploram terapias emergentes, como imunoterapia e terapia-alvo, discutindo seu potencial futuro no tratamento da endometriose. Como desfecho, as medicações apresentadas apresentam uma eficácia na redução dos sintomas associados à doença, como dor pélvica, dismenorreia e dispareunia, além da melhoria na qualidade de vida das pacientes. Também diminuem desfechos relacionados à segurança, como a incidência e gravidade dos efeitos colaterais, a tolerabilidade das drogas e possíveis impactos na fertilidade e saúde reprodutiva das mulheres.

O estudo de TAYADE *et al.*, (2023) oferece uma análise detalhada sobre a eficácia do Dienogeste no tratamento da endometriose em adolescentes, fornecendo resultados que respaldam sua utilidade clínica. Os autores encontraram evidências sólidas de que o Dienogeste não apenas reduz a dor pélvica associada à endometriose nessa faixa etária, mas também melhora significativamente a qualidade de vida das adolescentes tratadas. Esses resultados são particularmente encorajadores, pois indicam que o Dienogeste não apenas alivia os sintomas físicos, mas também tem um impacto positivo no bem-estar emocional e social das pacientes. Isso sugere que o Dienogeste pode ser uma opção te-

rapêutica eficaz e bem tolerada para adolescentes com endometriose, proporcionando alívio da dor e melhorando sua qualidade de vida geral.

Em consonância, QIN *et al.*, (2024) fornecem uma análise abrangente sobre os efeitos da atorvastatina na prevenção e tratamento da endometriose, apresentando resultados que destacam sua eficácia e os mecanismos subjacentes. Os autores exploram detalhadamente os mecanismos pelos quais a atorvastatina promove a regressão das lesões endometrióticas e protege os ovários, fornecendo uma compreensão mais profunda de seu potencial terapêutico. Eles demonstram evidências substanciais de que a atorvastatina exerce efeitos benéficos tanto na redução das lesões endometrióticas quanto na preservação da função ovariana, o que sugere uma abordagem terapêutica abrangente para a endometriose. Além disso, o estudo examina a segurança e tolerabilidade dessa medicação, destacando suas implicações clínicas na gestão da endometriose e oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento dessa condição complexa. Esses resultados sugerem que a atorvastatina pode representar uma opção terapêutica valiosa, capaz de proporcionar benefícios significativos no controle da endometriose e na proteção dos ovários contra os danos decorrentes da doença.

Através de uma análise detalhada sobre o tratamento da endometriose profunda em adolescentes, oferecendo uma avaliação minuciosa das opções terapêuticas disponíveis, os pesquisadores MARTIRE *et al.*, (2024) exploram diferentes modalidades de tratamento, incluindo terapias medicamentosas, cirúrgicas e complementares, especificamente adaptadas para o contexto adolescente. Eles discutem a eficácia dos medicamentos, como contraceptivos hormonais e anti-inflamatórios, na gestão dos sintomas e na redução da progressão da doença.

Além disso, destacam a importância da intervenção cirúrgica, como a laparoscopia, para tratar as lesões endometrióticas, e consideram também abordagens não convencionais, como terapias complementares e alternativas. Ao fornecer uma análise abrangente dessas opções terapêuticas, o estudo visa oferecer orientações claras para os profissionais de saúde no manejo eficaz da endometriose em adolescentes, com o objetivo de melhorar sua qualidade de vida e prevenir complicações futuras. Conclui-se que uma abordagem multidisciplinar e personalizada é essencial para garantir o melhor resultado clínico e o bem-estar das pacientes jovens com endometriose.

CONCLUSÃO

Considerando a diversidade de abordagens terapêuticas discutidas neste artigo, fica evidente um panorama promissor no tratamento da endometriose. A pesquisa revela avanços significativos no entendimento e manejo dessa condição complexa. Diferentes modalidades terapêuticas, desde técnicas cirúrgicas inovadoras até medicamentos farmacológicos, oferecem alternativas valiosas para o alívio dos sintomas e a melhoria da qualidade de vida das pacientes.

A comparação entre abordagens cirúrgicas tradicionais e novas técnicas minimamente invasivas ressalta a importância de avaliar não

apenas a eficácia, mas também os potenciais benefícios a longo prazo e os aspectos relacionados à segurança de cada método. Além disso, a consideração de faixas etárias específicas ao avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas é crucial para garantir resultados positivos e bem-estar geral dos pacientes.

A análise das classes de medicamentos utilizados no tratamento da endometriose destaca a importância de uma abordagem abrangente, considerando não apenas a redução dos sintomas, mas também os potenciais efeitos colaterais e impactos na qualidade de vida. Essa compreensão aprofundada das opções terapêuticas disponíveis é fundamental para a personalização do tratamento e a maximização dos resultados clínicos.

Em síntese, a abordagem multidisciplinar emerge como um aspecto essencial no manejo eficaz da endometriose, visando não apenas o controle dos sintomas, mas também a preservação da função reprodutiva e o bem-estar geral das pacientes. A combinação de diferentes modalidades terapêuticas, adaptadas às necessidades individuais de cada paciente, representa um passo significativo na melhoria do cuidado e na prevenção de complicações futuras associadas a essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMRO, *et al.* New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, p. 6725, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19116725.
- HUNG, *et al.* Distinct molecular targets of ProEGCG from EGCG and superior inhibition of angiogenesis signaling pathways for treatment of *endometriosis*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 14, p. 100-114, 2024. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.09.005.
- KECKSTEIN, *et al.* Hybrid argon plasma coagulation (HybridAPC) versus sharp excision for the treatment of endometriosis: a prospective randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 307, p. 187-194, 2023. DOI: 10.1007/s00404-022-06473-9.
- LEE, *et al.* Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, v. 50, n. 4, p. 223-229, 2023. DOI: 10.5653/cerm.2023.06128.
- MARTIRE, *et al.* Deep Infiltrating Endometriosis in Adolescence: Early Diagnosis and Possible Prevention of Disease Progression. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, p. 550, 2024. DOI: 10.3390/jcm13020550.
- PUROHIT, *et al.* Vagino-Laparoscopic Conservative Strategy of Hysterectomy in Indicated Cases of Severe Pelvic Endometriosis Followed by 24 Months of Depot-Medroxyprogesterone Acetate Therapy—A Symptom-Solving Treatment Model to Ease Surgical Challenges. *International Journal of Women's Health*, v. 15, p. 1931–1940, 2023. DOI: 10.2147/IJWH.S437362.
- QIN, *et al.* Atorvastatin exerts dual effects of lesion regression and ovarian protection in the prevention and treatment of endometriosis. *European Journal of Pharmacology*, v. 964, p. 176261, 2024. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176261.
- RUDZITIS-AUTH, *et al.* Indole-3-Carbinol Inhibits the Growth of Endometriotic Lesions by Suppression of Microvascular Network Formation. *Nutrients*, v. 14, p. 4940, 2022. DOI: 10.3390/nu14224940.
- SHI, *et al.* Research advances in drug therapy of endometriosis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1199010, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1199010.
- TAYADE, *et al.* Efficacy of Dienogest in Adolescent Endometriosis: A Narrative Review. *Cureus*, v. 15, n. 3, p. e36729, 2023. DOI: 10.7759/cureus.36729.

Capítulo 4

USO DE SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE - UMA REVISÃO DA LITERATURA

ALICE DEL PUPPO COSTA¹
ANA LUISA NERI DE CARVALHO¹
ANN RUTHE SANTOS JACOB¹
DANIELA ALOE GARSCHAGEN¹
DEBORA KIYO KISSIMOTO GUSMÃO¹
ELISA JARDIM PAVIONE¹
FERNANDA SILVA ALVES¹
GIULLIANA MOREIRA CABRAL DIAS¹
GIORDANNA LISBOA SEABRA¹
LIVIA SUZANO DE PAULA DOS SANTOS¹
LUIZ ANDRE IZOTON ROSA DA SILVA²
MILENA PAGOTTO DALCLIN¹
RAFAELLA MILENNA NERIS DA SILVA¹

¹Discente – Medicina, centro Universitário Multivix

²Discente – Medicina, Universidade Vila Velha

Palavras-chave: Obesidade, Diabetes, Emagrecimento

INTRODUÇÃO

A obesidade, definida como acúmulo excessivo de gordura corporal, é uma doença metabólica crônica global e multifatorial de difícil tratamento, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Sua prevalência vem aumentando em proporções epidemiológicas nas últimas quatro décadas na maioria dos países, caracterizando um aumento drástico na incidência em todas as faixas etárias. A ocorrência dessa patologia gera complicações à saúde, sobretudo, pelo aumento do risco de diabetes mellitus e aumento de doenças cardiovasculares e várias formas de câncer, assim sendo, atualmente, um grande problema de saúde pública em todo o planeta (VILAR, 2016; FERRARESI, 2023). São variados os fatores que influenciam no desenvolvimento da obesidade, dentre eles destacam-se os agentes ambientais, genéticos, familiares e comportamentais, assim como, os psicológicos, devido aos estigmas sofridos pela população obesa na sociedade. Tais elementos podem tornar o paciente incapacitado, tendo em vista as enfermidades e as taxas de mortalidade ligadas à essa condição médica. Outrossim, é importante salientar como agravantes a baixa taxa de diagnóstico e a insuficiente busca por tratamento em contraste com a sua alta prevalência (TRABULSI, 2023; FERRARESI, 2023). O tratamento farmacológico da obesidade recorre a dois importantes conceitos: O primeiro estabelece obesidade como doença crônica multifatorial e o segundo indica que a obesidade deve ser abordada de modo multidisciplinar envolvendo recursos farmacológicos atrelados à mudanças no estilo de vida, como melhora na alimentação e atividade física. O Índice de Massa Corporal (IMC), parâmetro estabelecido pela OMS como principal forma de diagnóstico, é também utilizado para avaliar a orientação medicamentosa. A partir

desse método, há a indicação para pacientes com IMC igual ou superior a 30 kg/m², baseando-se também nas comorbidades existentes, tendo em vista uma redução de peso suficiente para produzir uma expressiva melhora na saúde de muitos pacientes e na qualidade de vida destes (SABBÁ, 2022; TRABULSI, 2023). Nesse sentido, tem-se a medicação Semaglutida, de nome comercial Ozempic, comumente utilizada para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e controle de peso. Este, se classifica como agonista de receptor de peptídeo GLP-1 (*Glucagon-like-peptide 1*) que é um hormônio liberado pelo intestino após as refeições causando uma supressão do glucagon principalmente na presença de glicose. Sendo também associado a regulação da saciedade por processos de sinalização cerebrais. Sob essa ótica, detalhes acerca do funcionamento e utilização do fármaco serão melhor comentados no resultado e discussão dessa revisão (TRABULSI, 2023). Desse modo, esse artigo tem como objetivo avaliar e evidenciar as vantagens e desvantagens do Ozempic no tratamento de obesidade como instrumento de auxílio para perda de peso. Ademais, permite avaliar os possíveis efeitos colaterais e consequências clínicas do seu uso em pacientes distintos, a fim de melhor compreender acerca da ação desse medicamento ainda recente no mercado.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada em publicações do *Brazilian Journal of Health Review* e *Brazilian Journal of Natural Sciences*. Ambas selecionadas a partir de uma busca nas bases de dados Scielo e Pubmed, e designadas através de cumprimento de critérios de seleção.

Os critérios em questão são: publicações entre os anos de 2020 e 2023, na língua portuguesa e inglesa e ter entre as palavras-chave Ozempic, Semaglutida e obesidade.

Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, artigos que não cumpriam o critério de inclusão, artigos duplicados e sem a metodologia explícita.

Foi estabelecida uma ordem a ser cumprida para realização da revisão, sendo ela, identificação do tema, formulação de critérios de inclusão e exclusão, rastreamento de publicações, categorização de documentos encontrados, determinar informações válidas, apresentação de resumo e interpretação de resultados.

Conforme a Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012, está dispensado o parecer do Comitê de Ética em casos de pesquisas com dados secundários em bancos de dados públicos, sendo assim, este estudo não necessita de aprovação pelo Comitê de Ética, pois tem como referência dados secundários e públicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade é classificada como uma doença crônica pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e configura-se como o acúmulo de gordura corporal, o qual inicia-se no fígado. O estilo de vida atual, sedentário, estressante e com uma alimentação hipercalórica presente na maioria das casas, aliado a fatores genéticos, colaboram para o desenvolvimento dessa enfermidade no cenário atual.

Acerca disso, de acordo com o Ministério da Saúde, aproximadamente 61,7 % e 26,8% das pessoas, em 2019, se encontravam com sobrepeso ou obesidade, respectivamente. Esses dados são alarmantes, porque a obesidade propicia o desenvolvimento de demais doenças e complicações, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e doença

renal crônica, afetando o bem-estar e a qualidade de vida como um todo.

O tratamento da obesidade envolve uma abordagem multidisciplinar, com mudanças no estilo de vida, dieta, atividade física regularmente e a manipulação de medicação.

Em relação à abordagem farmacológica, o presente estudo investigou a eficácia do uso de semaglutida, princípio ativo do medicamento cujo nome é Ozempic, no tratamento da obesidade e diabetes. Este medicamento é um agonista do receptor de peptídeo GLP-1 (*Glucagon-like-peptide 1*, um hormônio produzido pelo intestino e liberado quando há presença de glicose, que sinaliza ao cérebro à saciedade), que promove a liberação de insulina das ilhotas pancreáticas ao se ligar ao receptor. Além disso, o medicamento também inibe o esvaziamento gástrico (na primeira hora após a refeição) e a secreção de glucagon, bem como melhorando o metabolismo lipídico e reduzindo a absorção intestinal.

A partir desses resultados, o uso da Semaglutida no tratamento da obesidade evidenciou diversos benefícios, entre eles, a diminuição e controle do peso corporal ao longo prazo, redução do apetite, melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos (circunferência abdominal, pressão arterial sistólica, níveis de lipídios e níveis de hemoglobina glicada) e inflamação.

Contudo, alguns efeitos adversos gastrointestinais foram observados após o seu uso, como vômitos, diarreias e náuseas. Para contorná-los a fim de causar sua amenização, recomenda-se a estratégia de aumento sucessivo da dose, tanto na administração oral quanto injetável, para que se reduza a ocorrência de tais sequelas indesejáveis. Ademais, também é indicado o uso do medicamento em jejum, com o intuito de melhorar sua absorção, a qual é prejudicada mediante a presença de líquidos e alimentos no trato gastrointestinal.

Todavia, apesar da atenuação dos efeitos colaterais, sua eficácia é ainda colocada em xeque no que se refere à retirada do mesmo em pacientes que não realizam um acompanhamento multidisciplinar, o qual, de modo sucinto, engloba a atividade física e alimentação balanceada. Nesses indivíduos, fora demonstrado reganho de 2/3 do peso perdido um ano após a finalização do tratamento com semaglutida.

Portanto, conforme o estudo apresentado, é possível constatar que a Semaglutida age no processo de emagrecimento de forma positiva, porém deve estar sempre associado a um estilo de vida saudável, para melhor controle do peso e sucesso do tratamento a longo prazo.

CONCLUSÃO

Ao entender a obesidade como uma doença crônica que afeta crescentemente a saúde e a

qualidade de vida da população brasileira. A semaglutida, um medicamento agonista do receptor GLP-1, tem se mostrado promissor no combate à obesidade, ajudando na perda de peso. Estudos clínicos demonstraram que seu uso apresenta benefícios significativos, como diminuição e controle de peso corporal, redução do apetite e melhoria nos fatores de risco cardiometabólicos. No entanto, é necessário acompanhamento médico, mudança de hábitos e adoção de um estilo de vida saudável para o sucesso do tratamento a longo prazo. O uso irracional de medicamentos para perda de peso pode causar danos à saúde. Visto que, também foram observados efeitos adversos gastrointestinais, que podem ser amenizados com estratégias como aumento gradual da dose e administração em jejum. Logo, semaglutida (comercializada como Ozempic), é uma opção eficaz, mas seu uso deve ser consciente e orientado por profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LIND FERRARESI ÉRIKA, DE SOUZA FARIAS G, FERREIRA DE OLIVEIRA D. Semaglutida – uma alternativa no tratamento da obesidade? Braz. J. Nat. Sci [Internet]. 24º de junho de 2023 [citado 15º de junho de 2024];5(1):E1752023 - 1. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/175>.

SABBÁ, H. B. O.; VIANA, C. A. S.; SILVA, C. B.; ALVES, D. R.; MIRANDA, J. L. F.; RODRIGUES, M. C.; SANTOS, P. H. F. dos. Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e587111133963, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i11.33963. Acesso em 12 de Maio de 2024.

TRABULSI, R. K.; OLIVEIRA, A. F. dos S. M.; BEZERRA, C. M. F. M. de C.; LIMA, J. B.; SOUSA, C. E. da S.; PACHECO, I. A.; GUSMAO, E. E. S.; CASTRO, C. de F.; SILVA, V. P.; DE SOUSA, S. M. C.; ÁLVARES, R. F. As consequências clínicas do uso de Ozempic para tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 12297–12312, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-305. Acesso em 12 de Maio de 2024.

VILAR, LUCIO. Endocrinologia clínica, 6ª edição; 2016.

Capítulo 5

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

ANA CLARA DA PENHA RODRIGUES LESSA¹
BEATRIZ MELLO DA SILVEIRA CAMPOS¹
CISSA ISABELLA COELHO ARAÚJO¹
GABRIELA VIEIRA BON¹
GISELLE FERNANDES TABOADA²

¹Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

²Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)/Faculdade de Medicina IDOMED-Vista Carioca (IDOMED)

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo Primário; Aldosterona; Hipertensão

INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário é uma condição caracterizada pela desregulação da fisiologia normal da aldosterona, com secreção autônoma ou independente dos reguladores dominantes, causando aumento dos níveis séricos desse hormônio. A aldosterona se liga ao receptor mineralocorticoide (MR) e induz a retenção de água pelo organismo, de forma a controlar o volume de líquido intravascular e, consequentemente, a pressão arterial. A secreção de aldosterona é regulada, principalmente, por angiotensina II, a partir do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipercalcemia e ACTH (VAIDYA *et al.*, 2018).

A hipersecreção não-supressível de aldosterona é uma causa subdiagnosticada de hipertensão, sendo este um sinal clássico de apresentação do hiperaldosteronismo primário (BROWN *et al.*, 2020). Por isso, tem alta prevalência em indivíduos com hipertensão, sobretudo aqueles com hipertensão resistente, mas também acomete indivíduos normotensos que, apesar de apresentarem níveis normais de aldosterona, manifestam atividade de renina suprimida, associada a um fenótipo sugestivo de aldosteronismo primário ligado a um maior risco de desenvolvimento de hipertensão (VAIDYA & CAREY, 2020). Outro fator importante é a hipocalemia que, em circunstâncias normais, deveria suprimir a secreção de aldosterona (VAIDYA *et al.*, 2018). No entanto, menos da metade dos pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentam hipocalemia (MULATERO *et al.*, 2004; FUNDER *et al.*, 2016).

O hiperaldosteronismo primário está relacionado ao desenvolvimento de um ou vários focos autônomos de secreção de aldosterona em uma glândula adrenal, o que caracteriza uma lesão lateralizada, ou em ambas, com acometi-

mento bilateral. Isso torna a secreção desse hormônio independente de renina e angiotensina II, o que faz com que a ativação do MR ocorra de forma desvinculada à ação dessas enzimas, sobretudo no contexto de aumento do volume intravascular e de excesso de sódio (VAIDYA *et al.*, 2018).

Essa desregulação da fisiologia da aldosterona pode resultar em consequências adversas para a saúde cardiovascular e metabólica, como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, doença renal, diabetes, doença esquelética e morte (VAIDYA *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo foi ressaltar a importância do diagnóstico do hiperaldosteronismo primário, bem como a necessidade de tratamento e adequado controle não só da hipertensão, mas também dos níveis hormonais, para mitigar o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de Junho de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Partindo de uma busca sem restrições temporais, foi utilizado, na base de dados supracitada, o descritor “*Primary Aldosteronism*”. Desta busca resultaram 12300 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e que foram disponibilizados para leitura na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, relatos de casos, séries de casos e artigos que não abordavam diretamente a proposta e/ou as categorias temáticas estudadas e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 43 artigos que melhor abordaram as temáticas propostas e que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, prevalência, relevância, manifestações clínicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial e opções e importância do tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A aldosterona é um hormônio que age nos MR presentes no túbulo coletor cortical induzindo o aumento do número de canais epiteliais de sódio (ENaCs) na membrana luminal das células principais do rim, o que provoca maior reabsorção de sódio e, como resultado, maior retenção de água. Além disso, o influxo de sódio gera um gradiente elétrico que favorece a liberação do potássio intracelular para o lúmen do túbulo, com consequente aumento da excreção renal desse íon (BASTL *et al.*, 1992). Em situação de hipercalemia, a resposta da aldosterona é dependente de renina e de angiotensina II, que estimula a reabsorção de sódio no túbulo proximal e, assim, evita a espoliação de hidrogênio e potássio no túbulo distal, constituindo um “hiperaldosteronismo fisiológico”. Além disso, existe um hiperaldosteronismo dependente de renina no contexto de hipovolemia, também considerado fisiológico, necessário para a homeostase (VAIDYA *et al.*, 2018).

Entretanto, no hiperaldosteronismo primário existe aumento da aldosterona de forma independente de renina e, consequentemente de angiotensina II. Na ausência desta, não ocorre reabsorção de sódio no túbulo proximal, com aumento da concentração desse íon no néfron distal. Com a ativação do MR, ocorre grande reabsorção de sódio pelos ENaCs e a consequente excreção de potássio, de forma a restabelecer a

neutralidade do lúmen. Logo, o hiperaldosteronismo independente de renina possibilita a ativação do MR mesmo em situações de hipervolemia e hipernatremia, o que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (VAIDYA *et al.*, 2018).

Prevalência

O hiperaldosteronismo primário é uma condição que pode ser detectada em 5% a 10% dos indivíduos adultos com hipertensão, contudo, devido a complexidade da investigação e a interpretação por vezes equívoca dos testes de rastreio e confirmatórios, negligencia-se o diagnóstico desse distúrbio. Estima-se que apenas 1% dos casos sejam, de fato, diagnosticados (VAIDYA *et al.*, 2020).

O hiperaldosteronismo primário também pode ocorrer em pessoas normotensas, o que representaria uma forma subclínica ou não-clássica (VAIDYA *et al.*, 2018). Um estudo de Brown *et al.*, (2017) mostrou que indivíduos normotensos que apresentavam fenótipo de secreção de aldosterona independente de renina (caracterizado por atividade de renina suprimida) possuíam 68% mais risco de aumento da pressão arterial e consequente hipertensão dentro de 5 anos, quando comparados a indivíduos com pressão arterial normal com atividade de renina não-suprimida. Um estudo de coorte nos EUA demonstrou que 14% de normotensos com secreção de renina suprimida manifestaram hiperaldosteronismo primário em teste de supressão oral de sódio (BAUDRAND *et al.*, 2017). A prevalência em pessoas normotensas varia de 6 a 14%, chegando até a 25% dependendo de fatores populacionais e dos critérios diagnósticos. Essa prevalência, no entanto, indica apenas casos mais evidentes e negligência manifestações mais leves da doença (VAIDYA & CAREY, 2020). Em indivíduos com hipertensão, a prevalência depende da população que

está sendo avaliada e da forma que o hiperaldosteronismo primário é diagnosticado, visto que na ausência do diagnóstico histopatológico, critérios arbitrários e variáveis podem levar a divergências na prevalência (VAIDYA *et al.*, 2018). A prevalência do hiperaldosteronismo primário pode variar de 3,2% a 15,7% em indivíduos com hipertensão leve a moderada (ROSSI *et al.*, 2006; WILLIAMS *et al.*, 2006; BROWN *et al.*, 2020), mais de 15% em hipertensão moderada para grave (STRAUCH *et al.*, 2003) e >20% em hipertensão resistente e/ou indivíduos com apneia do sono (VAIDYA *et al.*, 2018; BROWN *et al.*, 2020).

Além disso, a quantidade da produção de aldosterona mostra-se fortemente associada à gravidade da hipertensão arterial e da perda de potássio, indicando um espectro amplo de gravidade do hiperaldosteronismo primário (BROWN *et al.*, 2020).

Relevância

Além de ser uma causa reversível de hipertensão arterial, o hiperaldosteronismo primário é uma das maiores causas de doenças cardiovasculares e metabólicas (VAIDYA *et al.*, 2020). Em indivíduos normotensos, a presença de atividade de renina suprimida (um indicador indireto de autonomia na secreção de aldosterona) é determinante de risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, ratificando que este fenótipo bioquímico possui relevância (VAIDYA *et al.*, 2020). Em indivíduos com hipertensão arterial, níveis elevados de aldosterona se associam a um maior risco de calcificação arterial e mortalidade (INOUE *et al.*, 2020).

Apesar da alta prevalência e da relevância deste diagnóstico, o hiperaldosteronismo primário ainda é subdiagnosticado resultando em risco incremental para doenças cardiovasculares. Os motivos para o subdiagnóstico vão desde uma baixa suspeição e rastreamento, mesmo em situações nos quais este está indicado, até a

difículdade na interpretação dos testes diagnósticos e na realização de testes confirmatórios e de classificação (VAIDYA & CAREY, 2020; TABOADA *et al.*, 2024).

Manifestações Clínicas

A hipertensão representa um dos sinais clássicos da hipersecreção autônoma de aldosterona, junto com a hipocalemia. A hipertensão é o principal achado clínico e se relaciona, sobretudo, à hipervolemia, podendo ser tratada com dietas com restrição de sódio (PEDRINELLI *et al.*, 1988). A hipertensão resistente se caracteriza pelo controle inadequado da pressão arterial a despeito do uso de três classes diferentes de anti-hipertensivos, sendo um deles um diurético, e está, muitas vezes, presente em pacientes com hiperaldosteronismo primário.

A hipervolemia também contribui para outra característica importante do hiperaldosteronismo primário: supressão da liberação de renina. A supressão da liberação de renina causa uma redução da concentração plasmática dessa enzima, bem como de sua atividade plasmática (APR), importante parâmetro para o diagnóstico laboratorial (YOUNG *et al.*, 2007).

A hipocalemia, no entanto, é um achado inconsistente, uma vez que o potássio é predominantemente intracelular e pode ser mobilizado deste compartimento para manter níveis séricos normais, à despeito da espoliação renal. Atualmente estima-se que apenas 9 a 37% dos pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentem hipocalemia (FUNDER *et al.*, 2016). Mostra-se mais prevalente em pacientes com essa doença que realizam ingestão adequada de sódio, mas que excretam potássio em excesso em decorrência da própria hipersecreção de aldosterona e da reabsorção exacerbada de sódio e água no néfron distal (YOUNG *et al.*, 2007).

O surgimento de efeitos cardiovasculares deletérios no hiperaldosteronismo primário são mediados não apenas pela hipertensão arterial

mas pela própria ativação dos MR presentes no coração e nos vasos sanguíneos, o que resulta em disfunção endotelial (JAFÉ & MENDEL-SOHN, 2005). Logo, pacientes com hiperaldosteronismo primário têm maior risco de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda associada a redução da função, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, entre outras complicações (VAIDYA *et al.*, 2018).

Estudos sugerem que a aldosterona plasmática elevada prediz o desenvolvimento da resistência à insulina após 10 anos de acompanhamento, o que justifica a relação entre o hiperaldosteronismo primário e o maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 (VAIDYA *et al.*, 2018). Isso se justifica pela ativação dos receptores MR pelo excesso de aldosterona, que reduz a produção de óxido nítrico e aumenta as espécies reativas de oxigênio, acarretando disfunção endotelial, hipertrofia vascular e inflamação perivascular, fatores relacionados ao desenvolvimento de resistência à insulina por afetar a difusão desse hormônio, bem como da glicose, nos compartimentos vasculares. A aldosterona afeta diferentes vias de sinalização da insulina, sobretudo no músculo esquelético, causando prejuízo à difusão da glicose e contribuindo, assim, de forma indireta para a resistência à insulina (BENDER *et al.*, 2013). O excesso desse hormônio acarreta outras disfunções, por exemplo, no fígado e nos adipócitos, também relacionadas com a resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes.

O hiperaldosteronismo primário também tem relação com maior prevalência de síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS). A primeira explicação para tal é o fato de que o excesso de aldosterona leva à retenção de sal e água nos túbulos distais do néfron, acarretando deslocamento de fluido e edema, sobretudo parafaríngeo, o que causa a congestão do tecido cervical e aumenta, assim, a resistência das vias aéreas

superiores e possível colapso, com piora da apneia. Outro mecanismo relacionado, mas demonstrado apenas em ratos, é o aumento de atividade cerebral do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do estresse oxidativo e do impulso simpático em decorrência da alta de aldosterona, que ativa receptores centrais que podem causar desregulação dos mecanismos respiratórios centrais (LOH & SUKOR, 2022).

Diagnóstico

Realizar o diagnóstico do aldosteronismo primário é de extrema importância, visto que pacientes com hiperaldosteronismo enfrentam um aumento significativo no risco de complicações cardiovasculares em comparação com outros pacientes com hipertensão.

O diagnóstico de hiperaldosteronismo primário conta com três etapas: rastreio, testes confirmatórios e classificação do subtipo (FUNDER *et al.*, 2016). Existe uma sequência diagnóstica que deve iniciar com uma triagem preliminar, sendo assim, faz-se importante ressaltar que, no hiperaldosteronismo primário, a aldosterona não é regulada pelo sistema renina-angiotensina. Dessa forma, uma APR baixa é crucial para confirmar o aldosteronismo independente de renina. A renina suprimida é definida como uma atividade plasmática de renina inferior a 0,6 ng/mL/h. Contudo, alguns médicos adotam uma definição mais flexível, considerando a renina suprimida quando a atividade é inferior a 1,0 ng/mL/h. Como alternativa, a renina pode ser quantificada diretamente por sua concentração no plasma. Nesse caso, uma concentração de renina inferior a 5 mU/L é considerada suprimida, embora alguns médicos utilizem uma definição mais ampla, classificando como suprimida uma concentração inferior a 8,2 mU/L (VAIDYA & CAREY, 2020).

O teste confirmatório mais frequentemente utilizado é a supressão com solução salina intravenosa. Este teste consiste em administrar

uma sobrecarga de sódio e água, seguida pela medição dos níveis de aldosterona antes e depois da infusão. Em circunstâncias normais, espera-se que a sobrecarga de sódio e água diminua a produção de aldosterona. No entanto, no caso do hiperaldosteronismo primário, essa supressão não ocorre, já que a produção de aldosterona é autônoma e não está sob controle do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O teste envolve a infusão de 2 litros de solução salina intravenosa em 4 horas, mas para pacientes gravemente hipertensos ou com insuficiência cardíaca, isso pode resultar em pico hipertensivo e descompensação cardíaca. Uma concentração de aldosterona pós-sobrecarga superior a 10 ng/dL confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, enquanto uma concentração igual ou inferior a 5 ng/dL exclui a condição. As concentrações de aldosterona entre 5 e 10 ng/dL são consideradas inconclusivas.

Uma alternativa é o teste do ortostatismo com furosemida, que consiste na administração de furosemida intravenosa, seguida por duas horas em posição ortostática. Ambos, furosemida e posição ortostática, são fortes estímulos para o SRAA, e por isso deveriam aumentar a atividade plasmática de renina. No entanto, no hiperaldosteronismo primário, a atividade plasmática de renina não aumenta. Uma resposta normal é indicada por uma atividade plasmática de renina superior a 2 ng/mL/hora (FUNDER *et al.*, 2016).

Exames de imagem, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética do abdome, são frequentemente utilizados para identificar massas ou hiperplasia. Adicionalmente, o cateterismo bilateral das veias adrenais ainda é recomendado em alguns casos, mesmo diante da pouca disponibilidade e dificuldades técnicas associadas à realização do procedimento (FUNDER *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que, devido às especificidades associadas à realização do cateterismo, estudos têm demonstrado como os clínicos podem ter maior confiabilidade na classificação do subtipo de hiperaldosteronismo primário. Na presença de níveis marcadamente aumentados de aldosterona e de hipocalemia, há um grande ganho de acurácia do exame de imagem convencional (RM ou TC) (LEE *et al.*, 2021). Ademais, o uso de ferramentas preditivas como o score SPACE que leva em consideração diversos parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem que recebem pontuações específicas parece bastante promissor para reduzir o número de pacientes com necessidade de realização do cateterismo bilateral das veias adrenais (BURRELLO *et al.*, 2020).

Por fim, vale salientar que, na eventualidade de insucesso no cateterismo de ambas as veias adrenais, algumas alternativas podem ser consideradas, como, uma nova tentativa de cateterização ou a implementação de tratamento medicamentoso.

Diagnóstico Diferencial

As principais causas de hiperaldosteronismo primário são os adenomas produtores de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenal, que pode ser unilateral ou bilateral. Geralmente, os pacientes diagnosticados com APA apresentam uma faixa etária mais jovem, com idade inferior a 50 anos, e exibem taxas aumentadas de secreção de aldosterona, o que resulta em hipertensão significativa e hipocalemia grave, com valores inferiores a 3.2 mEq/L. Além disso, os níveis de aldosterona podem estar marcadamente aumentados (acima de 25 ng/dL) (YOUNG *et al.*, 2007). A forma mais comum de apresentação da doença, por sua vez, é a hiperplasia adrenal bilateral idiopática (HAI) e essa condição se caracteriza por ser uma doença menos grave, com menor produção de aldosterona e menor

frequência de hipocalemia (WILLIAMS *et al.*, 2021).

A distinção entre os subtipos de hiperaldosteronismo primário é fundamental devido às diferentes opções de tratamento. Essa diferenciação é realizada por meio de exame de imagem [tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) das adrenais] e adicionalmente cateterismo de veias adrenais (CVA) (FUNDER *et al.*, 2016).

A hiperplasia adrenal unilateral resulta de hiperplasia micro ou macronodular da zona glomerulosa, predominantemente em uma das adrenais (YOUNG *et al.*, 2007). A zona glomerulosa é a camada mais externa do córtex da adrenal e é a responsável pela produção de aldosterona. Apesar da hiperplasia unilateral ser menos comum, a literatura sugere que a apresentação clínica e o desfecho desses pacientes se assemelham aos observados em indivíduos com adenomas produtores de aldosterona (FUNDER *et al.*, 2016).

Na hiperplasia adrenal bilateral idiopática (HAI), a causa exata da atividade excessiva da zona glomerulosa nas glândulas adrenais ainda não é totalmente compreendida. Essa manifestação do hiperaldosteronismo é caracterizada por múltiplos nódulos produtores de aldosterona ou hiperplasia difusa (WILLIAMS *et al.*, 2021).

Opções e Objetivos do Tratamento

Os efeitos negativos advindos da ativação patológica do MR pela aldosterona no hiperaldosteronismo primário, promovem elevação da pressão arterial, danos cardiovasculares e renais. Importante salientar ainda, que a simples normalização da pressão arterial pode não ser suficiente para reduzir de forma eficiente a incidência de eventos cardiovasculares (VAIDYA *et al.*, 2018). Desse modo, visando prevenir os efeitos adversos citados anteriormente, o tratamento é de extrema importância e

tem como principais objetivos promover a redução da pressão arterial e o adequado bloqueio do MR, que resulta na reversão da supressão de renina. Vale ressaltar que, para que haja adequado controle do excesso de risco cardiovascular, a atividade plasmática de renina (APR) deve ser superior a 1 µg/L por hora (HUNDEMER *et al.*, 2018). Para que o sucesso terapêutico seja alcançado, é necessário que o tratamento seja baseado na causa da doença, visto que abordagens diferenciadas são recomendadas para casos em que há comprometimento uni ou bilateral.

No caso de pacientes que apresentam doença unilateral, a abordagem cirúrgica é preferencialmente utilizada, por meio da realização de adrenalectomia videolaparoscópica, que induz marcante redução da secreção de aldosterona e correção da hipocalemia em quase todos os pacientes (YOUNG *et al.* 2007). Esse tratamento, que envolve preferencialmente a ressecção total da glândula comprometida, promove melhora do quadro de hipertensão e cerca de 35 a 60% dos pacientes alcançam a cura da doença. (YOUNG *et al.* 2007; WILLIAMS *et al.*, 2017).

Existem critérios clínicos e bioquímicos que definem os desfechos da abordagem cirúrgica, de modo a possibilitar determinação de cura da doença. Em termos clínicos, diz-se que houve sucesso clínico completo quando há normalização da pressão arterial sem que haja necessidade de uso de medicamentos anti-hipertensivos. O sucesso bioquímico completo, por sua vez, é atingido quando há correção da hipocalemia, quando esta encontrava-se anteriormente presente, e normalização da razão aldosterona-renina. A verificação dos desfechos deve ser inicialmente realizada cerca de três meses após a cirurgia, sendo o desfecho final verificado em seis a doze meses (WILLIAMS *et al.*, 2017).

Essa abordagem cirúrgica, embora tenha se mostrado mais efetiva, não é recomendada para

pacientes que apresentam hiperaldosteronismo primário bilateral, visto que o controle da pressão arterial após adrenalectomia unilateral, nesses casos, não ocorre de maneira satisfatória. A adrenalectomia bilateral, por sua vez, não é recomendada, visto que os riscos ultrapassam os benefícios. Por esse motivo, a utilização dos antagonistas de MR, como a espironolactona ou a eplerenona, é preferencialmente empregada nesses casos e para pacientes que, por algum motivo, não desejam ou são impossibilitados de realizar a cirurgia (FUNDER *et al.*, 2016). O sucesso farmacológico dessa terapia prevê elevação dos níveis séricos de potássio, normalização da pressão arterial e reversão dos efeitos negativos encontrados nos rins e coração. Esses efeitos terapêuticos podem, ainda, ser potencializados por meio de mudanças no estilo de vida, envolvendo, por exemplo, diminuição da ingestão de sódio e álcool, manutenção de peso ideal e realização de exercícios físicos (YOUNG *et al.*, 2007).

Importante ressaltar, no entanto, que a abordagem farmacológica citada anteriormente vem acompanhada de efeitos colaterais que podem atuar como grandes limitadores do tratamento. No caso da Espironolactona, por apresentar efeitos progestagênicos e antiandrogênicos, pode provocar, nas mulheres, sensibilidade mamária e irregularidade menstrual. Nos homens, pode se associar à ginecomastia, disfunção erétil e diminuição da libido (GHOSE *et al.*, 1999).

A Eplerenona, por sua vez, apesar de estar relacionada a efeitos menos expressivos no controle da hipertensão, quando comparada à Espironolactona, apresenta, também, afinidade reduzida aos receptores de progesterona e androgênicos, o que possibilita redução dos efeitos colaterais supracitados (PARTHASARATHY *et al.*, 2011).

CONCLUSÃO

O hiperaldosteronismo primário é caracterizado pela produção da aldosterona de forma autônoma ou independente de seus estimuladores, renina e angiotensina II. É uma condição que afeta predominantemente indivíduos com hipertensão, sendo relacionada a um maior risco de calcificação arterial e mortalidade, mas também acomete normotensos, sendo um preditor de hipertensão incidente dentro de cinco anos. Além de contribuir com o aumento do risco de doenças cardiovasculares, o hiperaldosteronismo primário está associado a um maior risco de desenvolvimento de diabetes e síndrome metabólica, também podendo desencadear hipocalcemia. Portanto, aumentar a conscientização sobre o diagnóstico e incentivar o rastreio adequado dos pacientes indicados à triagem é fundamental para que o hiperaldosteronismo primário seja diagnosticado, garantindo um tratamento específico e eficiente para diminuir os riscos das consequências dessa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAUDRAND, R. *et al.* Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension*. May;69(5):p. 950-956, 2017. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952.
- BASTL, C.P.; HAYSLETT, J.P. The cellular action of aldosterone in target epithelia. *Kidney International* 42(2):250-64 1992 Aug;. doi: 10.1038/ki.1992.284.
- BENDER, S.B. *et al.* Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? *Diabetes*.62(2):313-9 2013 Feb. doi: 10.2337/db12-0905.
- BURRELLO J. *et al.* Development and Validation of Prediction Models for Subtype Diagnosis of Patients With Primary Aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1;105(10):dgaa379 2020 Oct. doi: 10.1210/clinem/dgaa379. PMID: 32561919.
- BROWN, J.M. *et al.* The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 7;167(9):630-641, 2017 Nov. doi: 10.7326/M17-0882.
- BROWN J.M. *et al.* The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine*.173(1):10-20, 2020. doi:10.7326/M20-0065.
- FUNDER J.W., CAREY RM, MANTERO F, *et al.* The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.101(5):1889-1916, 2016. doi:10.1210/jc.2015-4061.
- GHOSE R.P., HALL P.M., BRAVO E.L. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Annals of Internal Medicine* 131(2):105-108, 1999. doi:10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00005.
- GORDON R.D. Primary aldosteronism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 18(7):495-511, 1995. doi:10.1007/BF03349761.
- HANSLIK, G. *et al.* Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *European Journal of Endocrinology*. 173(5):665-675, 2015. doi:10.1530/EJE-15-0450.
- HUNDEMER, G. L. *et al.* Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 6(1):51-59, 2018. doi:10.1016/S2213-8587(17)30367-4.
- INOUE, K. *et al.* Serum Aldosterone Concentration, Blood Pressure, and Coronary Artery Calcium: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [published correction appears in *Hypertension*. 3;77(3):e34, 2021 Mar. doi: 10.1161/HYP.000000000000191]. *Hypertension*. 76(1):113-120, 2020. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15006.
- JAFFE, I.Z.; MENDELSON, M.E. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 96(6):643-650, 2005. doi: 10.1161/01.RES.0000159937.05502.d1.
- LEE SH. *et al.* Diagnostic Accuracy of Computed Tomography in Predicting Primary Aldosteronism Subtype According to Age. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 36(2):401-412, 2021 Apr. doi: 10.3803/EnM.2020.901. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33789036; PMCID: PMC8090455.
- LOH, H. H.; SUKOR, N. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: What do we know thus far? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 13:976979, 2022. Published 2022 Sep 29. doi:10.3389/fendo.2022.976979.
- MARKOU, A. *et al.* Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98(4):1409-1416, 2013. doi:10.1210/jc.2012-3353.

MULATERO, P. *et al.* Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 89(3):1045-1050, 2004. doi:10.1210/jc.2003-031337.

OLIVER W.J., COHEN E.L., NEEL J.V. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. Circulation. 52(1):146-151, 1975. doi: 10.1161/01.cir.52.1.146.

PARTHASARATHY, H. K. *et al.* A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. Journal of Hypertension. 29(5):980-990, 2011. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283455ca5.

PEDRINELLI, R. *et al.* Dietary sodium change in primary aldosteronism. Atrial natriuretic factor, hormonal, and vascular responses. Hypertension. 12(2):192-198, 1988. doi: 10.1161/01.hyp.12.2.192.

ROSSI, G. P. *et al.* A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. Journal of the American College of Cardiology. 48(11):2293-2300, 2006. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.

STRAUCH, B. *et al.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. Journal of Human Hypertension. 17(5):349-352, 2003. doi: 10.1038/sj.jhh.1001554.

TABOADA, G. F., MORAES A.B., NETO L.V. Evaluation of screening practices for primary hyperaldosteronism by specialists and general practitioners: an observational, cross-sectional study. Archives of Endocrinology and Metabolism. 68:e230211, 2024. doi:10.20945/2359-4292-2023-0211.

VAIDYA, A. *et al.* The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. Endocrine Reviews. 39(6):1057-1088, 2018. doi:10.1210/er.2018-00139.

VAIDYA, A.; CAREY, R. M. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach [published correction appears in The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021 Jan 1;106(1):e414. doi: 10.1210/clinem/dgaa724]. J Clinical Endocrinology & Metabolism. 105(12):3771-3783, 2020 doi:10.1210/clinem/dgaa606.

WILLIAMS, J. S. *et al.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. Journal of Human Hypertension. 20(2):129-136, 2006. doi: 10.1038/sj.jhh.1001948.

WILLIAMS, T. A. *et al.* Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 5(9):689-699, 2017. doi:10.1016/S2213-8587(17)30135-3.

WILLIAMS, T. A. *et al.* International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 106(1):42-54, 2021. doi:10.1210/clinem/dgaa484.

YOUNG, W. F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clinical Endocrinology (Oxford). 66(5):607-618, 2007. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.

Capítulo 6

TIREOIDITES: O QUE UM MÉDICO GENERALISTA PRECISA SABER

FELIPE BOUZAS DA SILVA¹
LEONARDO FIGUEIREDO MENDES SILVA¹
MATHEUS SANTOS SILVA²
REUBEN JÚNIO FERREIRA LOPES¹

¹Discente – Medicina na Universidade do Vale do Rio Doce, Governador Valadares - Minas Gerais

²Discente – Medicina no Centro Universitário de Caratinga - UNEC

Palavras-chave: Tireoidites. Endocrinologia. Atenção Primária à Saúde.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, “tireoidite” é um termo que caracteriza doenças inflamatórias que afetam a tireoide. Como resultado, o paciente pode apresentar dores ou apenas os sintomas básicos do hipertireoidismo ou do hipotireoidismo (LEE *et al*, 2022; SBEM, 2024).

A tireoidite aguda supurativa, causada por agentes bacterianos, é extremamente rara e acomete principalmente o lobo Esquerdo da glândula, sendo tratada com antibióticos. Já a tireoidite sub-aguda (não supurativa) de etiologia viral acomete geralmente mulheres, tendo seu quadro clínico caracterizado por intensa dor na tireoide, febrícula e mal estar, podendo haver um quadro inicial de tireotoxicose leve e transitória. O tratamento é feito com anti-inflamatórios não hormonais e costuma dar bons resultados (LEE *et al*, 2022; SBEM, 2024).

A tireoidite crônica (T. de Hashimoto, T. auto-imune) é de grande importância prática devido a sua grande prevalência. O quadro clínico varia desde um pequeno bócio com função glandular normal ao extremo de quadros graves de hipotireoidismo. Menos frequentemente pode haver um quadro clínico inicial de tireotoxicose. Ela incide preferentemente no período pós parto. O tratamento na grande maioria dos casos restringe a reposição da deficiência hormonal (SBEM, 2024).

O objetivo do capítulo é abordar as tireoidites de forma objetiva, tratando de fisiopatologia, diagnóstico e recursos terapêuticos de forma esclarecedora para uma formação completa do médico generalista.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados: ex. Pub-

Med e Medline. Foram utilizados os descritores: Tireoidites. Endocrinologia. Atenção Primária à Saúde. Clínica Médica. Desta busca foram encontrados 15 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 05 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hipotireoidismo

A menor produção de hormônio tireoidiano, de acordo com a exigência do corpo, é chamada de hipotireoidismo. O diagnóstico é feito a partir da análise dos níveis de TSH no sangue e são solicitados a verificar seus níveis de T3 e T4. No caso de hipotireoidismo o nível de T3 e T4 deve ser menor que o normal. O tratamento varia de pessoa para pessoa e são múltiplas as causas da doença, mas geralmente, o hipotireoidismo é controlado pelo uso de um hormônio tireoidiano sintético ou pela administração de suplementos adequados de iodo (LEE *et al*, 2022).

Hipertireoidismo

A superprodução de hormônios da tireoide é chamada de hipertireoidismo, também chamada de tireoide hiperativa ou tireotoxicose. Quando há um “fluxo” de uma quantidade excessiva de hormônios e que leva à inflamação das glândulas tireoides temos uma tireoidite subaguda. Nesta doença, a tireoide fica edemaciada e às vezes até os olhos. Devido ao excesso

de atividade da glândula tireoide que libera uma quantidade excessiva de hormônio na corrente sanguínea (SBEM, 2024).

O diagnóstico é feito a partir da análise dos níveis de TSH (hormônio tireoestimulante) no sangue e são solicitados a verificar seus níveis de T3 e T4. No caso de hipertireoidismo o nível de T3 e T4 deve ser mais alto que o normal. Em doentes idosos, podem ocorrer complicações ainda mais graves, como a “crise tireotóxica (tempestade tireoidiana)”, que resulta no aumento da frequência cardíaca (taquicardia) (LEE *et al*, 2022; SBEM, 2024).

Tireoidite Aguda (Supurativa, Piogênica ou Bacteriana)

A tireoidite aguda advém de infecção bacteriana ou fúngica e possui baixa prevalência. A causa mais recorrente é a apresentação de um seio piriforme, fonte de resíduos da quarta bolsa braquial responsável por conectar a orofaringe e a tireoide. Idosos possuem como fator de risco a presença de um bócio de longa duração e a degeneração em malignidade tireoidiana. Outras etiologias documentadas, mas menos frequentes, são referentes a tratamentos e uso de medicamentos, como uma tireoidite actínica após tratamento com Iodo 131 e o uso de Amiodarona. Nesse último caso, a tireoidite pode se enquadrar como subaguda e como crônica também (STASIAK *et al*, 2020).

A prevalência tem crescido bem como o número de pacientes imunodeprimidos. Caso o paciente tenha a tireoide acometida previamente, anomalias congênitas, fístula no seio piriforme, imunocomprometidos ou fragilidade sua recorrência é maior. As vias de infecção podem ser hematogênicas, invadidas pela pele ou por fístulas. A persistência do ducto tireoglosso, que juntamente com a fístula do seio piriforme, representam a principal etiologia da grande parcela dos casos. Ao analisar a histolo-

gia é possível identificar a presença de infiltração por leucócitos polimorfonucleares e linfócitos, o que pode levar ao abscesso e necrose do tecido. Caso o paciente seja imunossuprimido, infecções da tireoide de etiologia fúngica, micobacteriana ou por *Pneumocystis* podem ser oportunistas (SBEM, 2024; STASIAK *et al*, 2020).

Pode haver dor com irradiação para garganta ou orelhas, a presença de bócio hipersensível assimétrico ou não. A dor pode melhorar ao fletir o pescoço e piorar ao estender. Outros sintomas como fere, disfagia e eritema também podem aparecer. Em resumo: Sintomas precedidos por uma infecção aguda do trato respiratório superior; dor cervical anterior unilateral de início súbito; febre; manifestações sistêmicas de infecção (febre, sudorese, astenia, calafrios); tireoide com edema assimétrico, dor, calor, consistência flutuante e pele eritematosa; linfonomegalia cervical (SBEM, 2024).

O diagnóstico diferencial de dor na tireoide inclui tireoidite subaguda ou, raramente, crônica, hemorragia para o interior de um cisto, neoplasia maligna incluindo linfoma e, raras vezes, tireoidite ou amiloidose induzida pela amiodarona. Contudo, a apresentação abrupta e as características clínicas da tireoidite aguda facilitam o diagnóstico (STASIAK *et al*, 2020).

Os exames laboratoriais correspondentes à função tireoidiana podem estar normal enquanto o VHS e os leucócitos podem estar alterados. Uma opção diagnóstica é a Punção aspirativa por agulha fina que identifica leucócitos polimorfonucleares, sua cultura da biópsia pode mostrar a espécie em questão. Deve ser realizado a bacterioscopia. A ultrassonografia da tireoide geralmente permite a localização de um possível abscesso e/ou de um processo supurativo. Para a detecção de uma possível fístula entre o seio piriforme e a tireoide, deve-se realizar

o exame com contraste de bário (VARGAS-URICOECHEA *et al*, 2022).

Para o tratamento dessa tireoidite, devem-se realizar: antibioticoterapia apropriada; drenagem cirúrgica do abscesso; excisão do seio piriforme a fim de prevenir a recorrência da doença. O tratamento antibiótico é orientado no início pela coloração de Gram e, subsequentemente, pela cultura da biópsia por AAF. A cirurgia pode ser necessária para drenar um abscesso, o qual pode ser localizado por TC ou ultrassonografia. Obstrução traqueal, septicemia, abscesso retrofaríngeo, mediastinite e trombose venosa jugular podem complicar a tireoidite aguda, porém são incomuns com a utilização imediata de antibióticos (LEE *et al*, 2022; SBEM, 2024).

Tireoidite Subaguda

A tireoidite de De Quervain é um processo inflamatório autolimitado na glândula tireoide que se presume que seja causado por uma infecção viral ou processo inflamatório pós-viral. Existe uma forte associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) Bw35. A tireoidite subaguda pode ser frequentemente subdiagnosticada pela semelhança dos sintomas com a faringite. A idade mais acometida são adultos da terceira década de vida à quinta, a proporção de mulheres acometidas são 5:1 (STASIAK *et al*, 2020).

Na tireoidite de De Quervain pode haver inflamação granulomatosa com destruição folicular e liberação de hormônios da tireoide, levando a tireotoxicose transitória. O aumento de T4 e T4, associado à supressão do TSH leva à destruição folicular, a captação de iodo durante esse processo é reduzida ou nula. Após isso, há uma fase de eutireoidismo, mas a continuação da destruição tireoidiana leva a uma fase de hipotireoidismo (com T4 e, algumas vezes, T3 livre baixa e níveis moderadamente elevados de

TSH) em função da depleção dos estoques de hormônio e comprometimento da capacidade biossintética da glândula. A captação do iodo radioativo retorna ao normal ou está aumentada como resultado da elevação no TSH. Após algumas semanas, ocorre restauração do eutireoidismo na maioria dos pacientes; os níveis de hormônios tireoidianos e TSH se normalizam após a regressão da doença (STASIAK *et al*, 2020).

A função tireoidiana pode ser dividida em fases distintas como a fase dolorosa aguda inicial que é marcada pela tireotoxicose, hipotireoidismo, eutireoidismo. Essa evolução é variável para cada paciente. Pode haver subdiagnóstico na fase de tireotoxicose ou hipotireoidismo; sintomas de infecção viral semanas antes; aumento doloroso da tireoide; bócio extremamente sensível à palpação; dor irradia com frequência para mandíbula e orelha febre; tremores; sudorese; mal-estar; sinais e sintomas de tireotoxicose (caso esteja nessa fase); sinais e sintomas de hipotireoidismo (caso esteja nessa fase) (SBEM, 2024).

De uma forma geral, o diagnóstico é confirmado por VHS elevada (> 50 mm/h); baixa captação de iodo radioativo ($< 5\%$); a contagem de leucócitos pode estar aumentada; os anticorpos antitireoidianos são negativos. Se houver dúvida quanto ao diagnóstico, a biópsia por AAF poderá ser útil, sobremaneira para distinguir o acometimento unilateral por sangramento para dentro de um cisto ou neoplasia. Na fase de tireotoxicose, observa-se elevação dos níveis séricos de tireoglobulina, T3 e T4 e vale a pena ressaltar que os níveis séricos de T4 são desproporcionalmente elevados em relação aos de T3 (relação T3/T4 $< 20:1$) devido às maiores concentrações intratireoidianas de T4 e o TSH caracteristicamente está suprimido (LEE *et al*, 2022; SBEM, 2024).

Já na fase de hipotireoidismo, observam-se valores baixos de T4 livre e elevação do TSH. Histologicamente, a tireoidite granulomatosa é caracterizada por infiltração de células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos, histiócitos e células gigantes), ruptura dos folículos tireoidianos com algum grau de necrose celular e formação de granulomas (VARGAS-URICOECHEA *et al*, 2022).

Alguns pacientes não precisam de tratamento porque seus sintomas são leves ou estão diminuindo quando procuram atendimento médico e o diagnóstico é estabelecido. Em muitos pacientes, no entanto, é indicada terapia anti-inflamatória com um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE). Se esse tratamento for inadequado ou o paciente apresentar sintomas locais ou sistêmicos acentuados, deve-se recorrer aos glicocorticoides. A dose deve ser reduzida de modo gradual no transcorrer de 6 a 8 semanas, em resposta à melhora dos sintomas e aos resultados de VHS (LEE *et al*, 2022).

A função tireoidiana deve ser monitorada a cada 2 a 4 semanas utilizando os níveis de TSH e de T4 livre. Na fase tireotóxica, os sintomas de tireotoxicose melhoram espontaneamente, mas podem ser aliviados pelos bloqueadores β -adrenérgicos, como 40 a 120 mg de propranolol ou 25 a 50 mg de atenolol por dia. As drogas antitireoidianas não desempenham qualquer papel no tratamento nessa fase. A reposição com levotiroxina pode ser necessária quando a fase hipotireoidiana é prolongada. A dose deve ser suficientemente baixa (50 a 100 mcg/dia) para permitir que haja uma recuperação mediada por TSH (SBEM, 2024).

Tireoidite Silenciosa

A tireoidite silenciosa é uma doença autoimune em que há destruição transitória e indolor da tireoide por inflamação linfocítica. Quando ocorre em mulheres em até um ano após o parto

(ou após aborto), é denominada tireoidite pós-parto. A tireoidite silenciosa corresponde a cerca de 1% de todos os casos de tireotoxicose. Essa doença afeta mais frequentemente mulheres (1,5 a 2 mulheres para cada homem), e a incidência é mais comum entre 30 e 60 anos de idade (STASIAK *et al*, 2020).

Além disso, a taxa de incidência dessa tireoidite é mais alta no período pós-parto, ocorrendo em 5 a 9% das mulheres, e é mais frequente nas gestantes que apresentam títulos elevados de anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), durante o primeiro trimestre da gravidez ou imediatamente após o parto, e naquelas com doenças autoimunes ou história familiar de tireoidopatia autoimune (STASIAK *et al*, 2020).

Os principais sinais e sintomas da tireoidite silenciosa são: Ausência de dor ou sinais de resposta inflamatória sistêmica; bócio indolor, difuso e com consistência firme e dimensão pequena (2 a 3 vezes o normal); função tireoidiana com evolução em quatro fases, da mesma forma que a granulomatosa; sinais e sintomas de tireotoxicose e hipotireoidismo dependendo da fase que o paciente esteja. Em aproximadamente 20 a 30% dos casos, observa-se a sequência característica de tireotoxicose seguida de hipotireoidismo e recuperação, como no Fluxograma “Evolução Clínica da Tireoidite Subaguda” (SBEM, 2024).

A tireoidite pós-parto ocorre em mulheres dentro de um ano após o parto (ou após aborto espontâneo ou induzido). Nesse caso, o hipotireoidismo pode associar-se à depressão pós-parto (LEE *et al*, 2022).

O diagnóstico de tireoidite indolor é baseado em manifestações clínicas, achados laboratoriais e, quando necessário, cintilografia da tireoide. A tireoidite indolor deve ser considerada a causa do hipertireoidismo em qualquer mulher (que não seja pós-parto) ou homem que tenha sintomas há menos de dois meses e tenha

um pequeno bócio difuso ou nenhum aumento da tireoide. Além disso, a presença de tireoidite indolor deve ser considerada em pacientes sem sintomas que apresentem TSH sérico baixo nos testes de rotina (LEE *et al*, 2022).

Os principais achados para diagnóstico dentro dessa modalidade de tireoidite são: TSH suprimido durante a fase de tireotoxicose e elevado na fase de hipotireoidismo; VHS > 50 mm/h raramente; Presença de anticorpos antitireoidianos em títulos elevados; Antitireoglobulina em 24 – 100% dos casos; Anti-TPO em 60% dos casos; Relação T3/T4 < 20:1; Captação de iodo radioativo muito baixa ou ausente. A ultrassonografia normalmente não faz parte da avaliação da tireoidite indolor. Se realizada para a avaliação de suspeita de bócio ou nódulo, a ultrassonografia mostra uma glândula tireoide heterogênea, hipocogênica, de tamanho normal ou ligeiramente aumentada (VARGAS-URICOECHEA *et al*, 2022).

Na fase hipertireoidiana, para pacientes sintomáticos ou com risco aumentado de fibrilação atrial as opções incluem propranolol (40 a 120 mg por dia) ou atenolol (25 a 50 mg por dia). Os betabloqueadores devem ser utilizados apenas durante a fase hipertireoidiana. Na fase hipotireoidiana, utiliza-se a reposição da tiroxina em dose habitual de 50 a 100 mcg diariamente, com monitoramento periódico de T4 e TSH livres de soro. T4 exógeno deve ser descontinuado após três a seis meses (SBEM, 2024).

Tireoidite Crônica

A causa mais comum clinicamente aparente da tireoidite crônica é a tireoidite de Hashimoto, um distúrbio autoimune que costuma se manifestar como bócio endurecido ou firme de tamanho variável. A tireoidite de Riedel é um distúrbio raro que em geral acomete mulheres de meia-idade. A tireoidite de Hashimoto é uma doença de etiologia autoimune em que ocorre

destruição crônica e inflamação linfocítica de tecido tireoidiano. A evolução tardia dessa tireoidite denomina-se tireoidite atrófica (VARGAS-URICOECHEA *et al*, 2022).

Em casos dessa tireoidite, é comum a associação a outras doenças autoimunes, especialmente a doença de Addison. Há também um risco mais alto para ocorrência de tireoidite de Hashimoto em pacientes com síndrome de Down ou síndrome de Turner. Além disso, a concomitância de tireoidite de Hashimoto com adenomas ou carcinomas tireoidianos não é rara, mas não há uma relação causal. A tireoidite de Hashimoto é a forma de incidência mais frequente de tireoidite e possui maior prevalência quando comparada as outras formas no Brasil. Alcança cerca de 5% dos adultos e tem crescido. Afeta principalmente as mulheres (9:1) e costuma ser diagnosticado entre a terceira e quinta década de vida. Em pacientes com hipotireoidismo autoimune crônico pode haver tireoidite atrófica em 10% dos casos (VARGAS-URICOECHEA *et al*, 2022; WEETMAN *et al*, 2022).

A maioria dos pacientes com tireoidite de Hashimoto é assintomática. Ainda assim, os principais achados dentro da clínica da tireoidite de Hashimoto são: bócio com consistência firme, superfície irregular ou lobulada, simétrico, indolor, com volume de 2 a 4 vezes maior que o normal; pode haver disfagia, dispneia e rouquidão por compressão de estruturas cervicais; redução da transpiração, adelgaçamento da epiderme e hiperqueratose do estrato córneo; mixedema; face inchada com pálpebras edemaciadas e edema pré-tibial não depressível; crescimento ungueal retardado, e os cabelos ficam secos, quebradiços, difíceis de pentear e caem facilmente. Em caso de tireoidite atrófica (evolução tardia da tireoidite de Hashimoto), não há bócio e geralmente ocorre hipotireoidismo (SBEM, 2024; WEETMAN *et al*, 2022).

Em geral, o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto é feito por meio de investigação a partir de anormalidades constatadas em exames de rotina ou pela presença de um bócio discreto, detectado ao se realizar exame físico. Os principais achados para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto são: T4 livre e TSH compatíveis com hipotireoidismo em alguns casos; Anti-TPO elevado; Antitireoglobulina elevada; USG com tireoide aumentada e textura normal, aspecto característico de hipoecogenicidade, presença de múltiplos nódulos mal definidos, captação de iodo radioativo variável (pouca utilidade). A Avaliação citológica pela PAAF confirma o diagnóstico, mas não é fundamental. o (SBEM, 2024).

O tratamento da tireoidite de Hashimoto consiste em reposição de levotiroxina, em pacientes hipotireoideos; cirurgia, em casos de sintomas compressivos, motivações cosméticas ou malignidade (confirmada ou suspeita) em nódulo tireoidiano (SBEM, 2024).

CONCLUSÃO

Tireoidite é um termo geral que se refere à inflamação da glândula tireoide, que pode causar excesso ou diminuição dos hormônios, levando ao hipo ou ao hipertireoidismo. As tireoidites mais comuns são a de Hashimoto (auto-imune), Aguda, Sub-aguda, pós-parto e outras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LEE, SUN Y; ELIZABETH N PEARCE. "Hyperthyroidism: A Review." JAMA v. 330, p. 1472-1483, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19052.

SBEM.TIREOIDITE., 16 maio 2008. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/tireoidite/>>. Acesso em: 10 fev. 2024.

STASIAK, MAGDALENA, AND ANDRZEJ LEWIŃSKI. "New aspects in the pathogenesis and management of sub-acute thyroiditis." Reviews in endocrine & metabolic disorders v. 22,4, p. 1027-1039, 2021. doi:10.1007/s11154-021-09648-y.

VARGAS-URICOECHEA, HERNANDO. "Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease." Cells v. 12, 6, 918. 16 Mar. 2023. doi:10.3390/cells12060918.

WEETMAN, A P. "An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis." Journal of endocrinological investigation v. 44,5, p. 883-890, 2021. doi:10.1007/s40618-020-01477-1.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

P EDITORA
PASTEUR

Capítulo 7

DOENÇA DE GRAVES

GIOVANNA BICUDO FERREIRA¹
VALENTINA PEREIRA ABRÃO¹
ESTER CUNHA DA SILVA¹
JOANA D'ARC GALDINO DA SILVA¹
MARIA LUISA MACIEL ALVES¹
SOFIA NEUBAUER GRAEFF¹
MURILO PALUDETTO MINICUCCI CRUZ¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente – Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA)

²Docente – Departamento de Endocrinologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Palavras-chave: Hipertireoidismo; Doença de Graves; Autoimunidade

DOI

10.59290/978-65-6029-140-9.7

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) é uma patologia autoimune que afeta a glândula tireoide, sendo reconhecida como a principal causa de hipertireoidismo (secreção excessiva do hormônio tireoideano) em áreas com ingestão adequada de iodo (LANE *et al.*, 2023). Ela possui maior incidência em mulheres quando comparada aos homens (BARTALENA *et al.*, 2020). Com uma incidência de 20-30 novos casos por 100.000 pessoas por ano, sendo mais comum em afro-americanos (MOOIJ *et al.*, 2022).

Trata-se de uma doença autoimune caracterizada pela presença de anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), conhecidos como TSHRAb. Esses anticorpos funcionam como agonistas, desencadeando a produção excessiva de hormônios tireoideanos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), desregulando o controle pituitário. Além disso, os TSHRAb estão associados a diversas manifestações clínicas, incluindo bócio e a anormalidades oculares, como inflamação, edema tecidual e alterações nas fibras musculares extraoculares, e em casos raros, podem estar relacionados a dermatopatia localizada (MOOIJ *et al.*, 2022).

Com uma etiologia multifatorial os fatores de risco da doença de graves dependem de uma interação complexa entre componentes genéticos e ambientais. Elementos como sexo feminino, idade (especialmente entre 16-17 anos), histórico de outras doenças autoimunes (como diabetes mellitus tipo 1, doença celíaca, vitiligo ou síndrome de Down), estresse, microbiota intestinal, e tabagismo desempenham um papel de predisposição no seu desenvolvimento. Também foram documentados casos de aparecimento da doença após transplante de medula óssea ou terapias para HIV (19) (MOOIJ *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo é analisar a epidemiologia da doença de Graves, sua fisiopatologia e os mecanismos imunológicos, focando nos anticorpos TSHRAb e suas manifestações clínicas. Além disso, tem por fim avaliar os fatores de riscos genéticos e ambientais, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e opções de tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de abril a junho de 2024. Foi feita uma busca online utilizando-se as plataformas MEDLINE/Pubmed por meio dos descritores: "*Graves Disease*", "*Hyperthyroidism*", "*Pathophysiology*", "*Treatment*", "*Diagnosis*", "*Clinical manifestations*" ligados ao operador booleano "*and*".

Os critérios de inclusão utilizados para selecionar os artigos e os mesmos serem elegíveis para o estudo foram: artigos nos idiomas inglês e português publicados entre os anos de 2010 a 2024 e que abordava, as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, revisão sistemática e meta-análise), disponibilizados na íntegra, os mesmos mencionam. 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 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Além disso, foram utilizados o *Brazilian Journal of Development* e dois livros relacionados a Endocrinologia: Endocrinologia Clínica (VILAR, 2020) e Fisiologia Endócrina (MOLINA, 2014).

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: o hipertireoidismo e sua principal

causa, a Doença de Graves tem o tema do capítulo; a fisiopatologia; manifestações clínicas; diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Estudos mostram que a DG possui uma maior incidência em mulheres, surgem cerca de 20-40 novos casos por 100.000 pessoas por ano acometendo indivíduos entre 30-50 anos, tendo uma prevalência global de 2% entre mulheres e 0,5% entre homens (BARTALENA *et al.*, 2020; LEE & PEARCE, 2022; EHLERS *et al.*, 2019).

Fisiopatologia

Na tireoide de pacientes eutireoidianos a ligação do hormônio tireoestimulante (TSH) ao receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHR) leva a transdução de sinal do TSH, ocasionando o crescimento e diferenciação de tireócitos, proliferação de células epiteliais foliculares e produção e liberação de hormônios tireoidianos (HTs) (UCHÔA *et al.*, 2022).

A doença de Graves (DG) é caracterizada por uma desregulação do sistema imune que gera um ataque autoimune à glândula, com infiltração linfocitária da tireoide. As células T são ativadas após a apresentação de peptídeos de TSHR, os quais são considerados os principais autoantígenos da tireoide, o que desencadeia a ativação de linfócitos B e plasmócitos que se infiltram na tireoide e produzem autoanticorpos do receptor de TSH (TRAb) (UCHÔA *et al.*, 2022; VARGAS-URICOECHEA, 2023).

Tais anticorpos se ligam ao TSHR e ativam complexos de sinalização das proteínas Gs Alfa e Gq, o que, em última análise, resulta em aumento de volume, vascularização e produção de hormônios tireoidianos. Ao se ligarem ao receptor do hormônio tireoestimulante (TSH), os TRAb vão estimular a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), que, por sua

vez, exercem retroalimentação negativa sobre a hipofise, mas não sobre os TRAb. Como consequência, surgirá elevação de T3 e T4 associada a supressão do TSH, essa elevação dos níveis hormonais é devido a estimulação das cascatas de sinalização mimetizando o efeito do TSH na tireoide, o que resulta clinicamente em hipertireoidismo (VILAR *et al.*, 2022; VARGAS-URICOECHEA, 2023).

As razões do desencadeamento deste processo autoimune ainda não estão completamente entendidas, mas estão possivelmente envolvidos fatores como suscetibilidade genética, fatores constitucionais (hormônios sexuais e alterações da função imunológica) e fatores ambientais (EHLERS *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a respeito da suscetibilidade genética, podemos citar o envolvimento do antígeno leucocitário humano (HLA), Cluster de Gene de Diferenciação 40 (CD40), gene do fator 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), proteína tirosina fosfatase (PTPN22), tiroglobulina (Tg) e anticorpo contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHR) (EHLERS *et al.*, 2019; VARGAS-URICOECHEA, 2023). Além disso, há o envolvimento dos fatores ambientais como o consumo de cigarros, estresse, microbiota intestinal, ingestão de iodo e ação dos agentes infecciosos. Assim, a interação genética e ambiental, faz com que haja o aumento do risco para o desenvolvimento da DG (MOOIJ *et al.*, 2022; EHLERS *et al.*, 2019).

Manifestações Clínicas

A Doença de Graves é caracterizada por uma tríade de sintomas: bócio, exoftalmia e taquicardia (NIEDZIELA, 2021). Os pacientes apresentam sintomas constitucionais, como a perda de peso, fadiga, intolerância ao calor e aumento da transpiração; podem ocorrer alterações na pele, causando uma pele quente e úmida com afinamento e queda do cabelo e mixedema

pré-tibial. Sobre as alterações musculoesqueléticas, podemos citar como sintomas, a fraqueza, tremor, aumento da reabsorção óssea, osteoporose e o aumento do risco de fratura (DOUBLEDAY & SIPPEL 2020).

Os sintomas gastrointestinais também podem aparecer, incluindo a disfagia, hiperdefecação e fome. Já, sobre os sintomas oftalmológicos, pode ocorrer a retração palpebral, e edema periorbital. Além das alterações citadas anteriormente, os pacientes podem apresentar linfadenopatia, oligomenorreia e fertilidade diminuída em mulheres e ginecomastia em homens (DOUBLEDAY & SIPPEL 2020; GILBERT, 2017).

Os pacientes podem ter também sintomas relacionados ao sistema nervoso central, ocorrendo labilidade emocional, agitação, baixa de contração e hiperatividade. Sobre o sistema nervoso periférico, pode haver a hiperreflexia (GILBERT, 2017).

Os níveis elevados de hormônios tireoidianos podem interferir no sistema cardiovascular causando hipertensão e taquicardia, como mencionado anteriormente sendo um dos principais sintomas da doença, além, de dispneia, palpitações, quando há a presença de sintomas cardiovasculares, o aumento da idade e sexo masculino, esses fatos são fatores de risco para o desenvolvimento de fibrilação atrial, sendo um preditor independente de morte. (DOUBLEDAY & SIPPEL 2020; GILBERT, 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico de Graves pode ser feito através de sinais clínicos e exame físico do paciente e complementado com testes laboratoriais. Os principais achados no exame físico são o bócio difuso e a oftalmopatia (SUBEKTI & PRAMONO, 2018). O paciente também pode apresentar taquicardia, perda de peso, palpitações,

ansiedade, dermatopatias infiltrativas, principalmente nos membros inferiores (HOANG *et al.*, 2022).

Na avaliação laboratorial é comum ser encontrados em testes de função tireoidiana, associado ao quadro de tireotoxicose, diminuição do TSH, podendo ser indetectável ($<0,01$ mU/L) somado a valores normais ou aumentados do T4 livre, sendo avaliado também o T3 livre, quando a concentração de T4 se encontra normal (HOANG *et al.*, 2022; JACKIE, 2017). O baixo nível de TSH é considerado o melhor teste para detecção da disfunção tireoidiana, ele possui uma sensibilidade de 92 a 95% e uma especificidade de cerca de 89% para o diagnóstico (LEE & PEARCE, 2023). Como foi mencionado, os hormônios tireoidianos são avaliados, o T4 é um pró-hormônio que é convertido em T3 nos tecidos periféricos, sendo esse a forma metabolicamente ativa. Os níveis de T4 são usados para avaliar o grau do hipertireoidismo e os de T3 podem ser usados para estabelecer a causa, visto que na DG, tratada neste capítulo, a relação entre T3:T4 é geralmente $> 20:1$ (LEE & PEARCE, 2023).

Além disso, o teste do anticorpo TRAb deve ser solicitado, tendo ele alta sensibilidade de cerca de 97% e uma especificidade 99% para o diagnóstico de Graves (HOANG *et al.*, 2022; EHLERS *et al.*, 2019). Há dois métodos para ele ser analisado, porém o mais usado é o ensaio de competição que mede a inibição da ligação um anticorpo monoclonal marcado para o TSHR ou TSG marcado a um TSHR recombinante (VILAR *et al.*, 2022).

Inicialmente, podemos encontrar o hipertireoidismo subclínico, em que os níveis de TSH estão baixos ($< 0,4$ mUI/L), mas os de T4 e T3 estão normais (VILAR, L. *et al.*, 2022; MOOIJ, 2022). Porém, para que realmente haja o diagnóstico confirmado da DG, é preciso que o nível de TSH seja baixo e haja a presença do anticorpo TRAb (EHLERS *et al.*, 2019).

Na maioria das vezes, os achados clínicos e laboratoriais são o suficiente para o diagnóstico confirmado da DG. Os exames de imagem são utilizados naqueles casos com anticorpos tireoidianos negativos. Preferencialmente, a ultrassonografia à cintilografia para se evitar uma exposição à radiação. A ultrassonografia com avaliação do fluxo sanguíneo Doppler, a glândula tireoide está aumentada, hiperecoica e hipervascular, já na cintilografia há uma imagem que mostra a absorção uniforme de isótopos e um aumento difuso dos lobos tireoidianos (LANE *et al.*, 2023).

Os exames cintilográficos não são usados como protocolo do diagnóstico de Graves devido ao seu alto custo e evitar iatrogenia. São normalmente usados para descartar outras causas de tireotoxicose, como por exemplo, quando os anticorpos tireoidianos se encontram negativos. (MOLINA, 2021; LANE *et al.*, 2023). Na cintilografia de tireoide, é analisada a concentração de Iodo radioativo na glândula tireoidiana durante 24h e o aumento da concentração mostra uma glândula hiperfuncionante (MOLINA, 2021).

Tratamento

A Doença de Graves possui influência negativa na qualidade de vida do paciente quando não tratada, além disso, como já foram citados os sintomas cardiovasculares, como a fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, angina e acidente vascular cerebral e também as complicações esqueléticas (osteoporose) resulta no aumento da morbidade e mortalidade. Assim, o gerenciamento correto da doença é de extrema importância (SUNDARESH *et al.*, 2013).

A DG pode ser tratada através de três abordagens, que devem ser escolhidas a partir da preferência e condição do paciente. Os tratamentos oferecidos são: Tratamento medicamentoso antitireoidiano, Tireoidectomia total

ou Ablação com Iodo radioativo. Além disso, betabloqueadores podem ser administrados, a fim de controlar os sintomas da tireotoxicose (SUNDARESH *V et al.*, 2013).

Os medicamentos antitireoidianos Tionamidas (DATs) inibem a Tireoperoxidase, impedindo a organificação do iodo e são, em geral, o tratamento mais escolhido pelos pacientes recém diagnosticados com Doença de Graves. Estão disponíveis para uso: Metimazol, Carbizol (não disponível no Brasil) e Propiltiouracil, sendo o Metimazol o mais utilizado, devido a sua maior eficácia, além de apresentar baixos efeitos colaterais e meia-vida maior, podendo ser administrado uma vez ao dia. O Propiltiouracil inibe adicionalmente a ação da enzima desiodase tipo 1, responsável pela desiodação da tiroxina (T4) em 3,5,3'-triiodotironina (T3) nos tecidos periféricos, e possui menor passagem pela barreira placentária, sendo o medicamento de escolha em casos de crise tireotóxica ou no primeiro trimestre de gestação. Enquanto isso, o Carbimazol é o medicamento com menor disponibilidade, já que possui menor eficácia e meia-vida (KAHALY, 2020).

O tratamento medicamentoso deve ser administrado por 12-18 meses e a dosagem diária depende dos níveis séricos de T4 no paciente. O tratamento é conservador e não expõe o paciente a radiação ou a cirurgias e hospitalização, apesar disso, o paciente deve ser acompanhado e monitorizado frequentemente, pois o tratamento apresenta alta taxa de recidiva (SUNDARESH *V et al.*, 2013). Os principais eventos adversos incluem: vasculite, *rash* cutâneo, urticária, artralgia e, em casos graves, pode ocorrer Agranulocitose, hepatotoxicidade, Trombocitopenia, leucopenia e Pancreatite (KAHALY, 2020).

A Radioiodoterapia (RAI) é eficaz e tem como objetivo a destruição total da glândula Tireoide através da administração de uma alta dose de radionuclídeo, levando o paciente a um

estado de hipotireoidismo bioquímico permanente. O tratamento é indicado para pacientes com recidiva ou resistentes ao tratamento com DATs, pacientes com efeitos adversos graves aos medicamentos ou por preferência do indivíduo. A administração de Iodo Radioativo é contraindicada para gestantes e lactantes (concepção só é permitida após 6 meses do fim do tratamento), indivíduos com, ou com alto risco de desenvolvimento de Oftalmopatia de Graves, tabagistas e pacientes com Bócio nodular ou suspeita de câncer de tireoide. Pacientes em tratamento com o radioiodo estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer secundário (mama, estômago, rim e linfoma de não-Hodgkin) (KAHALY, 2020).

A tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico de retirada total da glândula tireoide. É recomendada para pacientes com tireotoxicose ou hipertireoidismo persistente, pacientes com Oftalmopatia de Graves ativa, gestantes, pacientes com bócios volumosos ou nódulos malignos e indivíduos que não querem ser submetidos a radioatividade. Antes do procedimento, DATs devem ser introduzidas, a fim de evitar complicações perioperatórias e futura tireotoxicose. Além disso, uma solução de iodeto de potássio (iodo lugol) deve ser administrada, induzindo um efeito *wolf-chaikoff* (suspensão do funcionamento da glândula) e diminuição da vascularização, diminuindo a perda sanguínea excessiva durante a operação. Os principais efeitos colaterais da tireoidectomia são as complicações operatórias (lesão do nervo laríngeo, complicações da anestesia e sangramento). O paciente também pode evoluir para hipoparatiroidismo e hipocalcemia (KAHALY, 2020; SUNDARESH *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Este estudo revisou a epidemiologia, fisiopatologia, mecanismos imunológicos, fatores de risco, métodos diagnósticos e opções de tratamento da doença de Graves. A doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo em áreas com ingestão

adequada de iodo, afetando predominantemente mulheres e sendo mais prevalente entre afro-americanos, esse dado ainda é controverso, já que há poucos estudos relatando. Esta patologia é desencadeada pela presença de anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSHRAb), que provocam a produção excessiva de hormônios tireoidianos, resultando em diversas manifestações clínicas, como bócio e anormalidades oculares.

Os fatores de risco para a doença de Graves incluem uma combinação de predisposições genéticas e ambientais, como sexo feminino, histórico de outras doenças autoimunes, estresse, microbiota intestinal e tabagismo. A análise da literatura mostrou que a compreensão dos mecanismos imunológicos, especialmente o papel dos TSHRAb, é crucial para o diagnóstico e manejo da doença. A identificação precoce e

precisa da doença de Graves, associada a um tratamento adequado, pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos avanços no entendimento e tratamento da doença, há necessidade de estudos adicionais que explorem novos aspectos dos fatores de risco e desenvolvam tratamentos mais eficazes. Portanto, novas pesquisas são essenciais para elucidar melhor as interações entre os fatores genéticos e ambientais, assim como para desenvolver estratégias preventivas. Além disso, investigações sobre o impacto a longo prazo dos tratamentos atuais e possíveis novas terapias poderiam proporcionar melhorias substanciais no manejo da doença de Graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTALENA L., *et al.* Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.615993.
- BRITO JP., *et al.* Patterns of Use, Efficacy, and Safety of Treatment Options for Patients with Graves' Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*, p. 357-364, 2020 doi: 10.1089/thy.2019.0132.
- DOUBLEDAY AR & SIPPEL RS. Hyperthyroidism. *Gland Surgery*, p. 124-135, 2020. doi: 10.21037/gs.2019.11.01
- EHLERS M., *et al.* Graves, disease in clinical perspective. *Frontiers Bioscience*. (Landmark Ed) p. 33–45, 2019.
- GILBERT J. Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clinical Medicine (London)*, p. 274-277, 2017. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-274.
- HOANG, T. D., *et al.* Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 51, n. 2, p. 287–304, 2022.
- KAHALY J G. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, p. 3704–3720, 2020.
- LANE LC *et al.* Graves' disease: moving forwards. *Archives of Disease in Childhood*, p. 276-281, 2023. doi: 10.1136/archdischild-2022-323905.
- LEE SY. & PEARCE N. E. Hyperthyroidism: A Review. *Jama*, v. 330, n. 15, p. 1-12, 17, 2023.
- MOOIJ, C. F. *et al.* Pean Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European Thyroid Journal*, p. 1-17, 2022.
- NIEDZIELA M. Hyperthyroidism in adolescents. *Endocrinology Connect*, 2021. doi: 10.1530/EC-21-0191.
- MOLINA, P.E. *Fisiologia Endócrina*. 5º edição. Artmed: Porto Alegre; p. 76-98, 2014.
- SUBEKTI, I. & PRAMONO, L. A. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Médica Indonesiana*, v. 50, n. 2, p. 177–182, 2018.
- SUNDARESH V., *et al.* Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. doi: 10.1210/jc.2013-1954.
- VARGAS-URICOECHEA H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 2023.
- VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. (7a. ed.). Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, p. 326-343, 2022.
- UCHÔA, J. P. M. *et al.* Doença de graves – aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico / Graves disease – epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 34257–34268, 2022.

Capítulo 8

HIPO Tireoidismo

BEATRIZ MITSUIUQUI JOÃO¹
BEATRIZ JUNQUEIRA MARTINHO¹
LETÍCIA LEITE GUARIGLIA¹
GIOVANNA DA SILVA¹
THAINÁ BRISOLA SILVA¹
CAROLINNY SILVA RIBEIRO PEREIRA¹
MARIA EUGÊNIA TERRA SILVA GARCIA NAVES¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente – Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA)

²Docente – Departamento de Endocrinologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Disfunção Tireoidiana; Levotiroxina

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina que possui anatomia funcional do tipo alveolar, sem ductos, bastante vascularizada. Localiza-se na parte anterior do pescoço, inferiormente e lateral à cartilagem tireóidea na frente da traqueia. Possui um lobo esquerdo e um direito unidos pelo istmo e pesa de 10 a 25 gramas. Fazem parte da sua composição celular os seguintes tipos celulares: células foliculares (responsáveis pela síntese dos hormônios tireoidianos), células endoteliais (reveste os capilares e fornecem sangue aos folículos), células parafoliculares ou células C (produzem calcitonina - hormônio que regula metabolismo do cálcio), fibroblastos, linfócitos e adipócitos (MOLINA, 2014).

O hipotireoidismo, é uma condição médica em que há uma produção insuficiente de hormônios pela glândula tireoide. Esses hormônios, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), desempenham papéis de elevada importância na regulação do metabolismo corporal e, quando em baixa quantidade, provocam uma lentidão dos processos metabólicos. Existem algumas classificações quanto à causa para essa disfunção: primária quando há alteração da própria glândula tireoidea, secundária quando há deficiência do hormônio tireoestimulante (TSH) produzido na hipófise ou terciária nos casos de deficiência do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) produzido no hipotálamo. O hipotireoidismo pode ser chamado também de central quando houver um acometimento em nível hipofisário ou hipotalâmico; ou até mesmo periférico ou extratireoidiano frente à uma condição incomum resultante da resistência periférica à ação dos hormônios tireoidianos ou de um aumento na sua metabolização (VILAR, 2020).

Os hormônios tróficos produzidos pela hipófise são controlados diretamente pelos neuro-hormônios liberados pelo hipotálamo nas terminações neuronais da eminência mediana. O

TRH, produzido no hipotálamo, estimula a produção do TSH na hipófise. A capacidade de resposta da adeno-hipófise aos efeitos inibitórios ou estimulantes dos neuro-hormônios hipofisotróficos pode ser alterada por vários fatores, incluindo os níveis hormonais, a retroalimentação negativa e os ritmos circadianos. A resposta endócrina da tireoide para produção e liberação de hormônios depende da integridade do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, sendo estimulada pelo hormônio produzido pelos tireotrófos (células produtoras de TSH) na adeno-hipófise e inibida pelos T3 e T4 por uma retroalimentação negativa (MOLINA, 2014).

Quanto à apresentação clínica do quadro de hipotireoidismo, pode ser classificado de duas formas principais: hipotireoidismo clínico, quando há sinais e sintomas evidentes associados às alterações significativas nos níveis hormonais, ou como um quadro de hipotireoidismo subclínico, em que os sintomas são sutis ou ausentes, com níveis séricos de T4 livre ainda dentro da normalidade, porém com níveis séricos de TSH superiores aos valores de referência (HASHIMOTO, 2022). A prevalência do hipotireoidismo subclínico é amplamente estudada, variando de 4% a 20% da população adulta (TAYLOR *et al.*, 2018). Em contraste, o hipotireoidismo clínico tem uma prevalência global estimada entre 0,3% e 3% da população adulta (MACIEL *et al.*, 2019). No Brasil, estudos locais têm documentado uma prevalência para o hipotireoidismo subclínico, com estimativas variando entre 6% e 10% da população adulta, enquanto o hipotireoidismo clínico, varia entre 0,5% e 2% da população. Essas diferenças na prevalência refletem não apenas variações geográficas, como também diferenças na metodologia de diagnóstico, características populacionais e fatores de risco específicos (MACIEL *et al.*, 2019). Vários fatores estão associados ao desenvolvimento do hipotireoidismo, incluindo: idade avançada, sexo feminino, história

familiar de doenças tireoidianas, exposição a radiação ionizante prévia na região cervical e suas proximidades, presença de doenças autoimunes como a Tireoidite de Hashimoto e deficiência de iodo na dieta (fator significativo na etiologia do hipotireoidismo em diversas partes do mundo). Esses fatores influenciam tanto na incidência quanto na gravidade da doença. O manejo adequado do hipotireoidismo, seja clínico ou subclínico (nesses casos o tratamento deve ser realizado naqueles pacientes que se enquadram nos critérios específicos para tal), é crucial para mitigar possíveis complicações decorrentes de um quadro crônico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados (TAYLOR *et al.*, 2018).

Este capítulo, portanto, pretende explorar a fisiopatologia envolvida nos quadros de hipotireoidismo, oferecendo uma visão detalhada dos mecanismos envolvidos, possíveis manifestações clínicas, métodos diagnósticos, manejo clínico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de maio de 2024 a junho de 2024, usando a literatura médica consagrada (*textbooks*) disponível, bem como artigos científicos disponíveis na plataforma de base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores "*hypothyroidism*", "*thyroid dysfunction*", "*levothyroxine*".

Os critérios de inclusão adotados foram: material publicado no período de 2019 a 2024, artigos nos idiomas inglês e/ou português, material disponível na íntegra de forma gratuita, delineamentos de estudo do tipo revisão sistemática, revisão narrativa e revisão bibliográfica. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos duplicados e que não atendiam aos critérios de inclusão, ausência de material completo disponibilizado na íntegra, estudos que

não abordavam o tema analisado como temática central e delineamentos de estudos além dos estabelecidos previamente.

A amostragem obtida inicialmente foi de 74 artigos, posteriormente lidos e analisados minuciosamente a fim de selecionar aqueles que melhor contemplavam o tema. Ademais, foram inseridos também livros de referência na área. Os resultados foram discutidos e apresentados de maneira descritiva e categorizada, abordando sua etiologia, fisiopatologia, conceituação clínica, classificações clínicas, disfunções associadas, bem como métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Partindo-se do princípio de que o TRH é sintetizado em nível hipotalâmico e atua sobre a hipófise estimulando a secreção de TSH pela mesma e, que esse por sua vez, estimula a tireoide a sintetizar e secretar T3 e T4 para posterior ação no organismo e regulação do TSH e do TRH, pode-se concluir que caso haja alguma interferência nesse mecanismo, o metabolismo pode ser prejudicado e um quadro de hipotireoidismo ou hipertireoidismo pode surgir - podendo ser classificado de acordo com o nível estrutural acometido (VILAR, 2020).

- **Hipotireoidismo primário:** ocorre quando a disfunção está na própria glândula tireoide, sendo então, caracterizada por uma ausência do feedback dos hormônios tireoidianos, que estão sendo produzidos e liberados em quantidades insuficientes, sobre os tireotrofos. Consequentemente, resultando no aumento dos níveis séricos de TSH acompanhado pela diminuição dos níveis séricos de T4 livre, enquanto o T3 pode apresentar-se baixo ou dentro da faixa normal (VILAR, 2020). Dentre as diversas etiologias possíveis, a principal delas está associada à tireoidite de Hashimoto - doença

autoimune discutida posteriormente (RAGUSA *et al.*, 2019).

- **Hipotireoidismo secundário:** condição em que a deficiência de hormônios tireoidianos é decorrente de um problema fora da glândula tireoide, em nível hipofisário. Com a falta de TSH devido a essa disfunção, a produção de T3 e T4 pela tireoide é inadequada, resultando em uma diminuição dos níveis circulantes dos mesmos. Ademais, muito comumente o quadro de hipotireoidismo secundário está associado a outras anormalidades adeno-hipofisárias (MOLINA, 2014).

- **Hipotireoidismo terciário:** resultado de uma disfunção em nível hipotalâmico, em que a falta de TRH reduz a estimulação da hipofisária, consequentemente resultando em níveis insuficientes de TSH e posteriormente de T3 e T4 (VILAR, 2020).

Diversas condições podem implicar em um risco aumentado para o desenvolvimento de hipotireoidismo primário (HTP). Entre elas se destacam envelhecimento (idade > 60 anos), sexo feminino, presença de doença tireoidiana ou extratireoidiana autoimune, baixa ingestão de iodo, história familiar de doença tireoidiana e certas enfermidades genéticas, como as síndromes de *Down* e de *Turner* (VILAR, 2020).

Hipotireoidismo Primário

Tireoidite de Hashimoto

Representa a causa mais comum de hipotireoidismo nos locais repletos de iodo. Trata-se de uma doença autoimune, caracterizada por níveis elevados de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) (LEBIEDZINSKI *et al.*, 2023).

Tireoidites Subagudas

As tireoidites subagudas - granulomatosa, linfocitária e pós-parto - com frequência resultam em um quadro de hipotireoidismo. Na grande maioria das vezes o quadro é transitório, tendo a remissão frente tratamento ou resolução

da doença de base causadora. Nos casos de tireoidite pós parto, por exemplo, em torno de 20 a 30% das mulheres irão desenvolver HTP após 5 anos (sendo o risco ainda maior naquelas com altos títulos de anti-TPO) (VILAR, 2020).

Doença de Graves

O tratamento da Doença de Graves - doença autoimune e principal causa de hipertireoidismo - pode ser realizado com aplicação de radiações ionizantes, podendo levar posteriormente a uma conversão do quadro de hipertireóide a um quadro hipotireóide, frente à destruição do tecido glandular com consequente redução de função. Ademais, em pacientes diagnosticados com Graves pode haver uma expressão também de autoanticorpos anti TPO e/ou anti Tg característicos da Tireoidite de Hashimoto, além de TRAB do tipo inibitório, fazendo com que tais pacientes possam evoluir para um quadro de hipotireoidismo frente alterações no tipo predominante de anticorpos (VILAR, 2020).

Tireoidite de Riedel

Em torno de 30 a 40% dos pacientes diagnosticados com tireoidite de Riedel - doença crônica de caráter inflamatório mediado por autoanticorpos - há uma substituição do tecido tireoidiano por tecido fibroso (VILAR, 2020).

Radioterapia

A presença de radioterapia externa da cabeça e do pescoço é etiologia bastante comum (25 a 50%) em pacientes diagnosticados com HTP, sobretudo nos casos em que a tireóide não foi protegida adequadamente e nos casos em que contrastes radiológicos contendo iodo foram utilizados previamente. Nesses casos o HTP é resultado de uma destruição do tecido glandular que consequentemente acarreta uma redução de função tireoidiana (VILAR, 2020).

Doenças de Caráter Granulomatoso / Infeccioso

Quadros decorrentes de doenças infiltrativas, como hemocromatose, sarcoidose, esclerose sistêmica progressiva, amiloidose ou cistinose (até 86% em adultos) ou até mesmo de caráter granulomatoso como tuberculose.

Medicamentosa

Destaque especial para o uso de amiodarona e lítio (VILAR, 2020). O hipotireoidismo induzido por amiodarona se desenvolve em 10% a 20% dos pacientes em terapia de curto prazo e em 5% a 10% dos pacientes em terapia de longo prazo (> 1 ano) com amiodarona (MEDIC *et al.*, 2022).

Hipotireoidismo Secundário e Terciário

Como mencionado anteriormente tal classificação ocorre quando o hipotireoidismo é resultado de distúrbios em nível da adeno-hipófise ou em nível hipotálamo, associado ou não a outros distúrbios neuro-endócrinos. Nesses casos, a secreção de TSH ou TRH está prejudicada (VILAR, 2020).

Dentre as principais etiologias estão os tumores cerebrais, traumas cranianos, doenças inflamatórias, medicamentos que interferem na função hormonal e síndrome de Sheehan (VILAR, 2020).

Manifestações Clínicas

O hipotireoidismo apresenta uma variedade de sintomas decorrentes da lentificação metabólica causada pela deficiência hormonal, fazendo com que o quadro clínico possa ter desde sintomatologias clássicas, até mesmo um quadro muito inespecífico. Dentro os sintomas clássicos há o bócio (aumento do volume da glândula decorrente a uma hiperplasia pelo estímulo do TSH, na tentativa de suprir as necessidades hormonais), astenia, intolerância ao frio, voz rouca, pele seca, anemia e bradicardia;

contudo, muitos pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar apenas sintomas leves. Uma apresentação da doença é a aquela com presença de mixedema, pode envolver ganho de peso modesto (decorrente de uma maior retenção hídrica), alterações lipídicas como aumento do LDL-colesterol e hipertrigliceridemia, além de predisposição à doença hepática gordurosa não alcoólica (VILAR, 2020).

Endocrinologicamente, o hipotireoidismo está associado a alterações de modulação neuroendócrina que incluem hiperprolactinemia, redução nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina-1 e hiporresponsividade ao hormônio de crescimento; é importante ressaltar que a intensidade e gravidade da sintomatologia pode indicar a gravidade da doença, contudo tal implicação não se aplica a todos os casos (VILAR, 2020).

Quando se tratando do sistema nervoso central, o hipotireoidismo pode resultar em sérias repercussões neurológicas e psiquiátricas, destacando-se o declínio cognitivo, perda de memória, disforia, depressão, demência e coma mixedematoso em estágios mais avançados e não tratados da doença (Jurado-Flores M *et al.*, 2022). Em relação ao sistema gastrointestinal, pacientes frequentemente apresentam disfunções como disfagia, dispepsia, acloridria, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado (SIBO), sintomas de síndrome do intestino irritável (IBS), pseudo-obstrução colônica, megacólon e constipação (XU *et al.*, 2024).

Além disso, são frequentes alterações no sistema cardiovascular. O hipotireoidismo pode reduzir o volume sistólico e a contratilidade cardíaca, além de aumentar a resistência vascular periférica, aumentando assim o risco de hipertensão e disfunção diastólica. Também pode haver diminuição da atividade da lipoproteína lipase no fígado e tecido adiposo, resultando em um desequilíbrio no metabolismo do colesterol

e elevação dos níveis de colesterol total e LDL-c circulantes. Essas condições metabólicas e vasculares contribuem para a inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial das paredes vasculares, aumentando a suscetibilidade à aterosclerose e suas complicações (PATRIZIO *et al.*, 2024).

O sistema reprodutivo também pode ser afetado, levando a irregularidade menstrual e aumentando chances de abortos espontâneos (MATLOCK *et al.*, 2023). Em homens, é possível a ocorrência de disfunção sexual e em ambos os sexos pode-se observar perda de libido. Em geral, a complexidade dos sintomas destaca a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado para evitar complicações graves e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (VILAR, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico do hipotireoidismo primário é realizado a partir da elevação do TSH e redução do T4 livre (HUESTON *et al.*, 2002). A presença de anticorpos antitireoidianos anti-TPO e anti-Tg confirmam o diagnóstico de tireoidite crônica autoimune. O uso da ultrassonografia da tireoide não caracteriza o diagnóstico, pois a glândula pode estar aumentada, reduzida ou inalterada a depender do tempo de instalação da autoimunidade (ARRUDA *et al.*, 2015).

A dosagem do TSH para o rastreamento populacional do hipotireoidismo não é recomendada. Apenas em alguns casos específicos é recomendado, sendo eles: (ARRUDA *et al.*, 2015).

- Doença autoimune (DM 1, anemia perniciosa)
- Doença tireoidiana autoimune em parentes do 1 grau
- Radioiodoterapia prévia
- Antecedente de cirurgia tireoidiana
- Alteração do exame físico tireoidiano

- Quadro depressivo
- Uso de amiodarona ou lítio
- Insuficiência adrenal
- Alopecia de causa desconhecida
- Ganho de peso
- Anemia
- Arritmias
- Alteração na textura da pele
- Insuficiência cardíaca
- Obstipação
- Síndrome demencial
- Hipercolesterolemia/ hipertrigliceridemia
- Hiponatremia
- Elevação de CPK
- Hipertensão arterial
- Dismenorreia
- Cansaço, fadiga, miopatia
- Intervalo QT prolongado

Contudo, como foi mencionado, a grande maioria dos sintomas é de caráter inespecífico, fazendo com que a suspeita de hipotireoidismo deva ser considerada na ausência de outras causas específicas do sistema com a queixa em questão.

O hipotireoidismo quando não tratado pode causar várias consequências que afetam diferentes sistemas do corpo. A gravidade dessas consequências depende do nível de deficiência hormonal e da duração da condição, podendo variar desde um agravamento da sintomatologia de base até quadro grave:

- Consequências metabólicas: redução da taxa metabólica basal, ganho de peso ou dificuldade em perder peso, intolerância ao frio decorrente da diminuição da termogênese (WILSON *et al.*, 2021).
- Consequências cardiovasculares: o hipotireoidismo exerce efeitos significativos na função cardíaca, podendo influenciar a contratilidade do coração, a resistência vascular, a

pressão arterial e o ritmo cardíaco, apresentando consequentemente uma frequência cardíaca reduzida, um aumento da resistência vascular periférica, elevação dos níveis de colesterol LDL e triglicerídeos, e um maior risco de desenvolvimento de aterosclerose. O hipotireoidismo ainda está associado à diminuição do débito cardíaco devido ao relaxamento prejudicado da musculatura lisa vascular e à diminuição da disponibilidade de óxido nítrico endotelial (UDOVICIC *et al.*, 2017).

- Consequências reprodutivas: pelo fato da doença tireoidiana ser altamente prevalente em mulheres na idade reprodutiva, suas consequências relacionadas ao aparelho reprodutor são as irregularidades menstruais, infertilidade, amenorreia e nascimento prematuro (DOSIOU, 2020).

- Consequências músculo esqueléticas: o hipotireoidismo está correlacionado com uma fraqueza muscular generalizada. Esta disfunção muscular pode ser especialmente severa em pacientes recentemente diagnosticados com doença de Graves, afetando significativamente sua capacidade de realizar atividades diárias. A fraqueza muscular progressiva, acompanhada de atrofia muscular generalizada, é uma característica comum entre pacientes com hipotireoidismo (KELB *et al.*, 2002).

- Consequências neurológicas: Uma das consequências do hipotireoidismo são os sintomas depressivos, os quais são causados pela interação da somatostatina e da serotonina que influenciam o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, o que liga o hipotireoidismo à depressão (NUGURU *et al.*, 2022). Ademais, outras manifestações como: a letargia, a fadiga, alterações no humor, déficits cognitivos, esquecimento e dificuldade de foco (MOLINA, 2014).

- O hipotireoidismo impacta o sistema respiratório de múltiplas maneiras. Pode resultar em hipoventilação alveolar e suprimir tanto

o impulso ventilatório em resposta à hipóxia quanto à hipercapnia. Além disso, pode ocasionar enfraquecimento da musculatura respiratória, redução da capacidade vital forçada e do fluxo expiratório máximo, além de diminuição na capacidade de difusão de monóxido de carbono. Um aumento na prevalência de apneia obstrutiva do sono também foi observada, e dependendo da causa subjacente, o hipotireoidismo pode levar à obstrução física das vias aéreas devido à macroglossia e aumento da tireoide (bócio) (IFTIKHAR *et al.*, 2021).

- Consequências hematológicas: o vínculo entre hipotireoidismo e anemia perniciosa (anemia por falta de vitamina B12) está ligado à etiologia autoimune comum de ambos os distúrbios. Além da anemia perniciosa, pacientes com hipotireoidismo podem apresentar outras condições que podem levar à deficiência de vitamina B12, como dieta inadequada ou redução na absorção intestinal devido à motilidade intestinal reduzida e crescimento bacteriano excessivo. Outra condição que pode coexistir com o hipotireoidismo e contribuir para a deficiência de B12 é a doença celíaca, uma condição autoimune do intestino que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos devido à sensibilidade ao glúten. Além da anemia causada pela deficiência da vitamina B12, outra consequência que pode ser descrita é a anemia por falta de ferro ou folato (AON *et al.*, 2022).

- O mixedema, frequentemente resultado de hipotireoidismo crônico, é caracterizado por um edema cutâneo endurecido, opaco, e não depressível. Os indivíduos com mixedema desenvolvem edema na face e nas pálpebras, resultando em bolsas sob os olhos. Além disso, ocorre acúmulo de mucopolissacarídeos que são produzidos durante o hipotireoidismo (ARRUDA *et al.*, 2015).

- Coma mixedematoso: estado potencialmente fatal que ocorre em casos extremos de hipotireoidismo não tratado, caracterizado por hipotermia, bradicardia, hipotensão, hiponatremia e depressão respiratória, podendo assim evoluir para um quadro extremamente grave de falência de múltiplos sistemas com consequências letais (RIZZO *et al.*, 2017).

Tratamento

O tratamento do hipotireoidismo é realizado com o uso da Levotiroxina, um hormônio sintético. Esse medicamento possui uma meia-vida de 7 dias, portanto, a sua administração é diária e única (VILAR *et al.*, 2020). Deve ser ingerido em jejum, de preferência 60 minutos antes da primeira refeição do dia, visto que, a acidez gástrica influencia na absorção da medicação (ARRUDA *et al.*, 2015).

A dose da medicação varia de acordo com a idade e o peso do paciente. Em adultos dos 16 aos 65 anos, a dose recomendada é de 1,6-1,8 µg/k (GOLDMAN *et al.*, 2012). Em geral, usa-se 75 a 100 µg/dia para as mulheres e de 100 a 150 µg/dia para os homens. Nos pacientes acima dos 65 anos, coronariopatas ou com hipotireoidismo grave de longa data, recomenda-se iniciar o tratamento com a dose de 12,5 a 25 µg/dia e, caso necessário, ajustar a dose em 12,5 a 25 µg/dia em intervalos de 15 a 30 dias. Nos pacientes idosos sem comorbidades, pode-se iniciar o tratamento em sua dose plena (VILAR, 2020).

A avaliação da resposta terapêutica é via dosagem do TSH após 4 a 6 semanas do início do tratamento (GOLDMAN *et al.*, 2012). Caso o TSH continue elevado, aumenta-se a dose da Levotiroxina em 12,5 a 25 µg/dia até a estabilização do TSH. Nos casos de hipotireoidismo central, a avaliação terapêutica e o ajuste das doses deve ser guiado pela dosagem da fração livre do hormônio T4 e não pelo TSH. Pode-se

verificar a resposta terapêutica entre 6 e 8 semanas após o início do tratamento. Após a verificação inicial, o controle do tratamento pode ser feito a cada 6 e 12 meses (VILAR, 2020).

Em casos de hipotireoidismo refratário, deve-se suspeitar de má adesão ao tratamento ou de condições que afetem a absorção do mesmo, por exemplo, doenças intestinais inflamatórias, gastrite atrófica e parasitose (VILAR, 2020).

CONCLUSÃO

Neste capítulo foi abordado o hipotireoidismo, a doença endocrinológica de maior incidência na população brasileira depois do Diabetes mellitus tipo 2. Acerca da doença foi discutida sua complexidade, seus efeitos no metabolismo do corpo humano, as possíveis causas de desenvolvimento bem como os fatores de risco, as diversas etiologias, fisiopatologia, conceituação e manifestação clínica, além dos métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas para tratamento e controle.

Com isso, foi possível observar com maior clareza os subtipos da doença - primário quando alteração da glândula; central, decorrente de distúrbio em nível hipotalâmico / hipofisário ou periférico / extra tireoidiano, a condição mais rara proveniente da resistência periférica à ação dos hormônios tireoideanos ou por um aumento na sua metabolização.

Sob o ponto de vista clínico, o hipotireoidismo pode ser classificado em duas formas: clínica e subclínica, sendo a segunda documentada como a mais prevalente, no Brasil. Estudos indicam fatores como idade avançada, sexo feminino e histórico familiar da doença como fatores epidemiológicos que influenciam no desenvolvimento do distúrbio tireoidiano.

Desse modo, a análise feita neste capítulo evidencia a definição de um melhor plano terapêutico para cada tipo da disfunção, além de

analisar as condições do paciente como um todo e os possíveis efeitos deletérios que o indivíduo possa ter na ausência de controle da doença.

Além disso, foram descritos os métodos de diagnóstico e rastreio, quando indicado, destacando as mudanças observadas e esperadas nos exames. A respeito dos achados é possível identificar a etiologia e consequentemente o melhor

tratamento, dosagem correta da medicação e posterior avaliação de resposta terapêutica. Portanto, esse capítulo é fundamental para o detalhamento do hipotireoidismo, doença de tamanha prevalência na população brasileira, e tem o objetivo de melhorar a assistência e compilar novos dados que tornem possível uma identificação e manejo adequado da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AON M, TAHA S, MAHFOUZ K, IBRAHIM MM, AOUN AH. Deficiência de vitamina B12 (cobalamina) no hipotireoidismo primário evidente e subclínico. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022.
- ARRUDA, M. (ed). Manual do residente de clínica médica. 3ª edição. BARUERI: Manole, 2015. 1456 p.
- DOSIOU, C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*, v. 30, n. 4, p. 479–486, 1 abr. 2020.
- FILIP LEBIEDZIŃSKI; LISOWSKA, K. A. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. *Nutrients*, v. 15, n. 14, p. 3174–3174, 17 jul. 2023.
- GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. *Cecil Medicina Interna*. 24. ed. Saunders Elsevier, 2012.
- HASHIMOTO, K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Journal*, v. 69, n. 7, p. 725–738, 2022.
- HEGEDÜS, L. *et al.* Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, p. 1–13, 18 jan. 2022.
- HUESTON, W. J. Treatment of hypothyroidism. *American Family Physician*, v. 64, n. 10, p. 1717–1724, 15 nov. 2001.
- IFTIKHAR MH, RAZIQ FI, COLL P, DAR AY. Mixedema laríngeo: revisão da literatura sobre uma complicação incomum do hipotireoidismo. *BMJ Case Rep*. 2021.
- JURADO-FLORES, M.; WARDA, F.; MOORADIAN, A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the Endocrine Society*, v. 6, n. 2, 6 jan. 2022.
- MACIEL LM *et al.* Subclinical Hypothyroidism: Epidemiology and Importance of Screening in Selected High-risk Populations in São Paulo, Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2019.
- MATLOCK, C. L. *et al.* Comparison Between Levothyroxine and Lifestyle Intervention on Subclinical Hypothyroidism in Women: A Review. *Cureus*, 29 abr. 2023.
- MEDIĆ, F. Amiodarone and Thyroid Dysfunction. *Acta Clinica Croatica*, v. 61, n. 2, 2022.
- MOLINA, P. *Fisiologia Endócrina*. 4ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014. 312 p.
- NUGURU SP, RACHAKONDA S, SRIPATHI S, KHAN MI, PATEL N, MEDA RT. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Curativo*. 20 de agosto de 2022.
- PATRIZIO, ARMANDO *et al.* "Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease." *Frontiers in endocrinology* vol. 15 1408684. 3 Jun. 2024.
- RAGUSA, F. *et al.* Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 6, p. 101367, nov. 2019.
- RIZZO, L. F. L. *et al.* Coma mixedematoso. *Medicina (B.Aires)*, p. 321–328, 2017.
- TAYLOR, P. N. *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, n. 5, p. 301–316, 23 mar. 2018.
- UDOVCIC M, PENA RH, PATHAM B, TABATABAI L, KANSARA A. Hipotireoidismo e o coração. *Metodista Debakey Cardiovasc J*. 2017 Abr-Jun.
- VILAR, L. *Endocrinologia clínica*, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. 1176 p.
- WILSON, S. A.; STEM, L. A.; BRUEHLMAN, R. D. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, v. 103, n. 10, p. 605–613, 15 maio 2021.
- XU, G.-M. *et al.* Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Frontiers in physiology*, v. 15, 2 maio 2024.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 9

SÍNDROME DE CUSHING: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO

EDUARDO CHAGAS TRIPODO¹
KATHERINE ANN REIMÃO MILLER¹
ISABELLA LOPES SCHIMITH¹
LAURA GALEGO TEIXEIRA¹
DIANA DEL PRIORE ROTA TEIXEIRA¹
LETÍCIA AYUMI IMAI¹
LAURA PISANO MONTEIRO¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente – Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA)

²Docente – Departamento de Endocrinologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Palavras-chave: Síndrome de Cushing; Diagnóstico; Manejo

DOI

10.59290/978-65-6029-140-9.9

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é uma doença endócrina caracterizada por níveis elevados de cortisol, que pode se desenvolver através do aumento da produção de ACTH na hipófise, de forma ectópica ou por uma produção autônoma de cortisol pelas glândulas adrenais, sendo assim denominadas ACTH-dependente e independente, respectivamente (NEWELL-PRICE *et al.*, 1998). A SC pode ter origem endógena, por conta da hipersecreção de CRH ou ACTH, levando ao aumento dos níveis de cortisol ou exógena, pelo uso de medicamentos glicocorticóides (CRESPO *et al.*, 2021).

Em relação ao quadro clínico, os pacientes apresentam: obesidade visceral, distribuição anormal de gordura na face (face em lua cheia), dorso-cervical (“corcunda de búfalo”) e supraclavicular, que são normalizados pós a regulação dos níveis de cortisol, além de hiperglicemia, edema sistêmico, hirsutismo e retardo do crescimento em crianças (NISHIOKA, H.; YAMADA S., 2019). Algumas alterações metabólicas e sistêmicas relacionadas com a SC são: hiperglicemia, catabolismo de proteínas, imunossupressão, hipertensão, ganho de peso, alterações neuro cognitivas e distúrbios de humor (REINCKE *et al.*, 2023).

O diagnóstico da SC continua sendo desafiador e requer um acompanhamento do paciente. Pacientes que preencheram as seguintes condições foram diagnosticados com SC: paciente apresentou pelo menos três picos e dois vales nos níveis de cortisol (os picos devem exceder o limite superior do normal para o diagnóstico de SC); paciente apresentou sintomas clínicos de SC, que podem desaparecer ou recorrer espontaneamente; estudos de imagem mostraram lesões adrenais, hipofisárias ou ectópicas; pacientes não usaram hormônios exógenos e não

apresentaram obesidade simples, secreção autônoma de cortisol, pseudo-SC ou síndrome de resistência aos glicocorticóides; e pacientes com síndrome de Münchhausen, que usaram cortisol exógeno oralmente para falsificar os sintomas da doença devido a transtornos mentais, e que apresentaram elevações intermitentes de cortisol devem receber atenção clínica. A maioria dos pacientes com SC tem períodos mais longos de remissão e requer monitoramento e acompanhamento a longo prazo. Métodos comuns de monitoramento incluem: cortisol salivar noturno (entre 22 e 23 horas), cortisol livre na urina de 24 horas, teste de supressão com dexametasona 1 mg overnight (23 horas), razão de cortisol livre urinário noturno para creatinina de 24 hrs, concentração de cortisol no cabelo e testes dinâmicos (CAI *et al.*, 2022).

Diante de um quadro clínico que indique SC e após a comprovação nos exames laboratoriais do hipercortisolismo endógeno, os níveis plasmáticos basais de ACTH devem ser estabelecidos como critério distintivo para determinar causas ACTH-dependentes das ACTH-independentes. Com isso, se o ACTH estiver baixo ou indetectável, sugere uma causa adrenal (independente de ACTH); se o hormônio estiver elevado, indica uma causa dependente de ACTH (como a DC) e se estiver normal ou levemente elevado, requererá mais testes para confirmação, como o teste de supressão com dexametasona e testes de estímulo de CRH (hormônio liberador de corticotropina). (CASTRO & MOREIRA, 2002). O tratamento de escolha para quase todos os pacientes com SC é cirurgia transesfenoidal (CTE), onde a taxa de sucesso da primeira CTE é próxima ou até superior a 90%. A radioterapia da hipófise é considerada adequada em pacientes com DC após uma CTE não curativa. As taxas de remissão após o procedimento foram relatadas em 59 a

100%. A Adrenalectomia bilateral laparoscópica deve ser considerada em casos de doença não curada, que permaneçam muito agressivos, e em casos em que tumores de secreção ectópica de ACTH não são localizados cirurgicamente (VILAR *et al.*, 2020).

A farmacoterapia é uma opção no caso de falha cirúrgica da doença de Cushing ou secreção ectópica de ACTH, em que a origem da hipersecreção hormonal não possa ser identificada. Atualmente, existem três tipos de terapias farmacológicas, incluindo aquelas direcionadas à hipófise, a glândula adrenal e ao receptor de glicocorticóides. É necessário monitoramento cuidadoso das funções hepáticas e do nível de cortisol ao usar esses medicamentos, pois estão associados a hepatotoxicidade, efeitos colaterais gastrointestinais e insuficiência adrenal. Embora a terapia medicamentosa para a Síndrome de Cushing possa ser eficaz em alguns indivíduos, é importante ressaltar que nenhuma dessas terapias é aprovada para uso em crianças. À medida que nossa compreensão das etiologias genéticas da SC aumenta, as terapias direcionadas podem se tornar padrão de atendimento no futuro. (VILAR, *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi levantar, através da literatura mais recente, os dados mais recentes relacionados à Síndrome de Cushing quanto à fisiopatologia, diagnóstico e manejo, tanto numa visão clínica quanto laboratorial.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa no período de maio e julho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: Síndrome de Cushing, Hipersecreção Hipofisária de ACTH, Neuroendocrinologia. Desta busca foram encontrados 557 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português

e inglês; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa que seriam Síndrome de Cushing, diagnóstico e manejo em relação a essa enfermidade, além de referirem a estudos do tipo revisão e 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, como artigos relacionados, exclusivamente à Adenomas Pituitários e no caso de não serem das literaturas mais recentes. Após os critérios de seleção restaram 24 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos com base na fisiopatologia da SC, o quadro clínico e laboratorial, e no manejo influenciado, sendo divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, complicações, tratamentos e cuidados com o paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Fisiopatologia

A SC é causada pelo excesso de cortisol no organismo, com ou sem produção excessiva de ACTH, seja devido a produção aumentada pela glândula adrenal que é o Cushing endógeno ou com excesso de corticosteróides de origem externa (medicamentos) (Cushing exógeno) (MAGIAKOU, MASTURKOS, 1997). Para Castro; Moreira (2002), os principais pontos são:

1.1.Cushing Endógeno

As principais causas de Cushing endógeno são a Doença de Cushing (DC), a Síndrome de Cushing (SC) ou devido à secreção ectópica de ACTH (Cushing Ectópica). A Doença de Cushing é causada por um adenoma hipofisário produtor de ACTH, levando ao excesso de produção de cortisol pelas adrenais (ACTH-dependente). A Síndrome de Cushing é caracterizada

pela presença de hiperplasia ou adenoma adrenais com produção de excesso de cortisol de forma autônoma, independente do estímulo do ACTH hipofisário (ACTH-independente). O Cushing Ectópico é caracterizado pela produção anormal de ACTH, por conta de tumores fora da hipófise como, por exemplo, um câncer de pulmão que leva ao aumento de cortisol, que é maior que a de pacientes com DC. Os níveis plasmáticos e a excreção urinária do cortisol e androgênios supra renais e outros esteróides estão com frequência, acentuadamente elevados. Do ponto de vista clínico, a síndrome do CRH ectópico não se pode distinguir da síndrome do ACTH ectópico. Todavia, do ponto de vista bioquímico, as concentrações plasmáticas de CRH estão elevadas (não suprimidas), e a secreção de ACTH estimulada pelo CRH suprimida por altas doses de dexametasona (o que não acontece na síndrome do ACTH ectópico). Algumas vezes, tumores não hipofisários produzem tanto o CRH como o ACTH.

1.2. Cushing Exógeno

Resultado de uso prolongado dos corticosteróides exógenos como tratamento. Esse tipo de medicação suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando a uma redução na produção endógena de cortisol e pode causar SC devido ao excesso de corticosteróides.

2. Quadro Clínico e Laboratorial

Para SAVAS *et al* 2022, a apresentação de quadro clínico ocorre de diferentes formas, que dependem da idade, sexo, e excesso de cortisol, além de existir um fenômeno denominado estado de pseudo-cushing, que são pacientes que apresentam obesidade, alcoolismo, SOP, além de distúrbios neuropsiquiátricos, que acabam sendo mais prevalentes que a SC endógena. As manifestações clínicas mais comuns encontradas na SC são associadas à obesidade e altera-

ções metabólicas, como: obesidade central, devido ao acúmulo de gordura visceral, estrias violáceas profundas e largas localizadas na região lateral do abdome, região axilar e na face interna das coxas (NTALI *et al.*, 2015).

Da mesma forma, ocorre deposição de gordura supraclavicular e cervico-dorsal, o que gera o aspecto chamado de pescoço de búfalo, assim como em face constituindo a face em lua cheia (ALVES *et al.*, 2010).

O excesso de glicocorticóides gera atrofia na epiderme e no tecido conjuntivo adjacente, causando afinamento da pele, pletora facial e equimoses fáceis (ALVES *et al.*, 2010; NTALI *et al.*, 2015). O estado de hipercortisolismo afeta a função hipotálamo-hipófise-gonadal e pode causar disfunção gonadal, que se manifesta, em homens, pela diminuição da libido e disfunção erétil e, em mulheres, como irregularidade menstrual ou até mesmo, hirsutismo e alopecia, em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (ALVES *et al.*, 2010). Além disso, o quadro de SC, geralmente acompanha alterações metabólicas como: diminuição da tolerância à glicose, podendo causar Diabetes Mellitus, seguido do aumento da pressão arterial que se caracteriza como Hipertensão Arterial, Dislipidemia (aumento de VLDL e LDL; diminuição do HDL) e Síndrome Metabólica (ALVES *et al.*, 2010). O hipercortisolismo, por si só, acarreta na redução da absorção de cálcio no trato gastrointestinal, acelerando sua eliminação renal e promovendo menor oferta de cálcio para os ossos, podendo desencadear em uma osteoporose, ao longo prazo (CRESPO *et al.*, 2021). Grande parte dos pacientes com SC, tendem a desenvolver síndromes neurológicas ou psiquiátricas, podendo manifestar euforia, mudanças de humor, depressão, percepção sensorial e padrões de sono alterados (CRESPO *et al.*, 2021).

3. Manejo

De acordo com a OMS, o manejo adequado de pacientes no geral engloba um conjunto de práticas, estratégias e procedimentos utilizados pelos profissionais da área da saúde, para cuidar e tratar de pacientes. Portanto, o manejo de um paciente inclui a avaliação primária, desde a anamnese até o exame físico completo, os exames necessários para o diagnóstico correto da condição do paciente, o desenvolvimento de um plano de tratamento adequado, podendo incluir medicamentos, terapias cirúrgicas, mudanças no estilo de vida e outras intervenções como procedimentos médicos e fisioterapia, o acompanhamento contínuo para monitoramento e avaliação da evolução do tratamento e qualidade de vida do paciente e, por fim, as orientações adequadas ao paciente, a fim de promover a educação sobre a sua condição e a importância do autocuidado e adesão ao tratamento.

3.1 Abordagem Diagnóstica para Síndrome de Cushing

A SC é considerada rara e requer uma investigação completa, abordando desde os sintomas agudos até as possíveis comorbidades associadas à síndrome (FLESERIU, *et al.*, 2019). Para melhor entendimento e raciocínio clínico, vamos dividir o Manejo de pacientes com síndrome de Cushing em cinco categorias principais: 3.1."Abordagem Diagnóstica para Síndrome de Cushing"; 3.2."Diagnósticos Diferenciais"; 3.3."Exames para o Diagnóstico de Síndrome de Cushing"; 3.4."Tratamento" e 3.5 "Prognóstico".

3.1.1. Investigação Clínica

De acordo com a Sociedade de Endocrinologia, a investigação diagnóstica para Síndrome de Cushing é indicada para pacientes com diversos sinais e sintomas clínicos que indiquem hipercortisolismo, principalmente pacientes com fatores de risco e/ou comorbidades associ-

adas ao quadro clínico (NISHIOKA, H; YAMADA S, 2019). Além disso, devem ser investigados os antecedentes pessoais do paciente, histórico familiar e hábitos de vida, a fim de direcionar o raciocínio clínico do médico em direção à possível etiologia de sua hipótese diagnóstica. Após isso, é importante examinar o paciente para identificar achados sugestivos ao exame físico. A seguir, iremos abordar, mais detalhadamente, os possíveis achados no quadro clínico e exame físico de um paciente com Síndrome de Cushing.

3.1.2. Quadro Clínico Suspeito

As manifestações clínicas da SC têm caráter sistêmico, já que a síndrome em si acomete vários órgãos e tecidos. O quadro clínico clássico da SC tem início insidioso e pode permanecer assintomática por muitos anos, dificultando o diagnóstico, o que favorece a cronificação da síndrome. Dessa forma, é necessário atentar-se aos seguintes sinais e sintomas clínicos clássicos de um quadro clínico altamente sugestivo de SC (FINDLING & RAFF, 2005):, como atrofia cutânea com fragilidade capilar, estrias violáceas largas (>1cm), miopatia proximal, hirsutismo, micoses cutâneas, retardo de crescimento (em crianças), irregularidade menstrual (oligomenorreia ou amenorreia) e infertilidade (em mulheres em idade fértil), diminuição da libido, disfunção erétil e ginecomastia (em homens), ganho de peso recente, insônia e mialgia intensa (REINCKE *et al.*, 2023).

Em contrapartida, existe outro padrão de quadro clínico da SC, que diferentemente do padrão clássico, está relacionado ao carcinoma pulmonar de pequenas células (MEADOR *et al.*, 1962 APUD BEUSCHLEIN & HAMMER, 2002), caracterizado por um quadro agressivo e de rápida evolução, discretamente mais prevalente no sexo masculino (52 vs. 48%), nesses casos verifica-se: hiperpigmentação cutânea, profunda fraqueza muscular, hipocalcemia e

pouco ganho ou até mesmo perda de peso (MACHADO *et al.*, 2006).

3.1.3. Comorbidades e Fatores de Risco

A SC está relacionada com o aumento de risco para diversas doenças, tanto quanto existem múltiplos fatores de risco e comorbidades que podem contribuir para o agravamento, ou até mesmo, causar a síndrome. Dentre os fatores de risco para SC, estão o sexo feminino (BEAUREGARD *et al.*, 2002) para doenças neoplásicas (proporção de 1,2:1), tumores e carcinomas adrenais (4:1 e 2:1) e o sexo masculino para carcinomas pulmonares de pequenas células e carcinóides tímicos produtores de ACTH (MACHADO *et al.*, 2006; BEUSCHLEIN & HAMMER, 2002); em relação à faixa-etária, a maior prevalência de SC ocorre entre os 20 e 30 anos, em ambos os sexos; pacientes com hábitos de vida como etilismo, sedentarismo e dieta rica em gorduras e açúcares também têm o risco aumentado para adquirir SC (REINCKE *et al.*, 2023).

Diversas comorbidades estão associadas à SC. Dentre elas, podemos citar a Síndrome Metabólica, a obesidade, a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), Dislipidemia, Diabetes Mellitus não controlada, os transtornos alimentares (anorexia nervosa e bulimia), a hipertensão arterial, osteoporose (principalmente em pacientes com menos de 50 a 65 anos de idade e com histórico de fraturas), deficiência de Vitamina D, miopatia, atrofia cutânea, desordens neuropsiquiátricas e nefrolitíase (REINCKE *et al.*, 2023; FINDLING & RAFF, 2001).

3.2 Diagnósticos Diferenciais

Frequentemente o paciente com SC não apresenta um fenótipo marcante, o que dificulta o seu diagnóstico. Entretanto, para determinar um plano terapêutico adequado é necessário definir a etiologia diagnóstica, sendo estes os diagnósticos diferenciais para a SC (FREIRE *et*

al 2009). A seguir vamos abordar, brevemente, os principais diagnósticos diferenciais da Síndrome de Cushing, dentre eles: Doença de Cushing; Secreção ectópica de ACTH; Adenoma adrenal e Carcinoma adrenal (FREIRE *et al.*, 2009).

A Doença de Cushing (DC) é causada por adenomas hipofisários secretores de ACTH, podendo ser micro-adenomas (menores que 10mm) ou macroadenomas (FREIRE *et al.*, 2009).

A secreção ectópica de ACTH é uma condição onde existe um tumor neuroendócrino produtor de ACTH que causa hiperplasia e hiperfuncionamento das zonas fasciculada e reticularis das adrenais, que são responsáveis pela secreção de glicocorticóides e androgênios adrenais, respectivamente. Esta condição está frequentemente atrelada a um quadro de hipercortisolismo grave de instalação rápida. A secreção ectópica de ACTH ocorre principalmente no sexo masculino, geralmente entre os 40 e 60 anos. A localização mais comum dos tumores ectópicos é o tórax, sendo os mais comuns os carcinóides brônquicos ou carcinomas de pequenas células, podem ocorrer outros tumores de secreção ectópica de ACTH, como carcinomas neuroendócrinos do pâncreas, timo, brônquios, intestino e ovários, medulares de tireoide ou o feocromocitoma. Além disso, por conta de sua evolução rápida, o quadro clínico é agudo e de rápida progressão, com sintomas como miopatia, mais evidenciados. Entretanto, nos casos em que a secreção ectópica é causada por tumores produtores, o quadro clínico se apresenta parecido à DC (FREIRE *et al.*, 2009).

Os adenomas adrenais são tumores do córtex adrenal, ocorrem principalmente no sexo feminino, sendo mais comum após os 40 anos de idade. Nesses casos, o hipercortisolismo é puro, já que secretam apenas cortisol, e os androgênios são baixos ou indetectáveis (FREIRE *et al.*,

2009). O diagnóstico diferencial entre adenomas e carcinomas é feito por um conjunto de 9 critérios histológicos (Critérios de Weiss), onde tumores com menos de 3 critérios são adenomas e não apresentam risco de disseminação metastática; já a presença de mais de 3 critérios indica o diagnóstico de adenocarcinoma adrenal, sendo este, maligno (GOMES *et al.*, 2013).

Os Carcinomas adrenais são responsáveis pela secreção de múltiplos hormônios, como cortisol, DHEA, DHEAS, androstenediona, testosterona, 11-deoxicortisol, 17-alfa-hidroxiprogesterona e, eventualmente, estradiol. Essa condição ocorre mais frequentemente em crianças, sendo considerada a principal causa de SC em crianças, podendo, entretanto, ocorrer em adultos, com menor frequência. O quadro clínico típico de pacientes com carcinoma adrenal é de perda ponderal importante, dor abdominal ou em flanco, e a presença de massa tumoral palpável (FREIRE *et al.*, 2009).

3.3 Exames para o Diagnóstico de Síndrome de Cushing

Os exames laboratoriais utilizados para diagnóstico de Síndrome de Cushing (SC) devem ter alta sensibilidade, a fim de evitar falsos-negativos. Além disso, esses exames devem ser realizados em períodos intercalados, por conta da natureza da síndrome, onde podem ter períodos de maior ou menor atividade da doença, sendo caracterizada por uma ciclicidade. Dessa forma, evita-se os falsos-negativos, sobretudo deve-se lembrar que antes de descartar a hipótese de SC, mesmo após um resultado negativo, o médico deve repetir a avaliação em outra ocasião, evitando a possibilidade de ser um Cushing cíclico (FREIRE *et al.*, 2009).

Após a confirmação de hipercortisolismo por SC, descartando possibilidades de pseudo-Cushing ou causas exógenas, deve-se continuar a investigação diagnóstica a fim de chegar em

um diagnóstico diferencial. O diagnóstico diferencial correto acarretará um plano terapêutico correto, aumentando as chances de recuperação do paciente. Dentre os diagnósticos diferenciais da SC, estão os classificados como ACTH-dependentes e os ACTH-independentes.

3.3.1. Exames Laboratoriais para a Confirmação de Hipercortisolismo

Segundo ARNALDI *et al.* (2003), a primeira linha de exames utilizados para a confirmação de hipercortisolismo, consiste: dosagem de cortisol urinário livre de 24 horas; supressão de cortisol com dose baixa de dexametasona; e cortisol salivar noturno (24:00 h). Outros exames complementares como o cortisol sérico noturno (24:00 h) e o teste do CRH ovino (oCRH) após dexametasona, também são interessantes para confirmação do hipercortisolismo (MACHADO *et al.*, 2006).

A dosagem de cortisol livre urinário de 24 horas é um exame que indica a medida integrada da secreção de cortisol durante o dia, sendo essa, superior ao cortisol total, pois não se altera com o uso de estrogênios e a tireotoxicose, já que não sobre influência de situações que alteram a CBG (corticosteroid-binding globulin). Este teste possui alta sensibilidade e especificidade, entre 95 e 100%, porém precisa ser repetido 3 vezes para que seja confirmado ou excluído o diagnóstico de hipercortisolismo, a fim de evitar o erro do diagnóstico, já que existem estados de pseudo-Cushing, onde há uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que, por sua vez, acaba causando uma elevação modesta do cortisol urinário livre de 24h (FREIRE *et al.*, 2009). Situações como a gestação, estresse, depressão, alcoolismo, anorexia nervosa, resistência aos glicocorticóides e artefatos laboratoriais (carbamazepina ou fenofibrato), podem ser considerados estados de pseudo-Cushing, e devem ser levados em con-

sideração na avaliação desse exame (MACHADO *et al.*, 2006). Valores pouco acima da referência podem estar presentes em quadros leves da SC, entretanto, alguns autores valorizam mais o cortisol urinário quando os valores estão 3 a 4 vezes acima do normal, principalmente em quadros clínicos com presença de fatores de risco para pseudo-Cushing (NEWELL-PRICE *et al.*, 1998). Entretanto, esse exame não é recomendado para pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) que apresentem o clearance de creatinina inferior a 30 mL/min, já que a IRC causa diminuição da taxa de filtração glomerular, causando acúmulo de metabólicos, o que leva a alteração na excreção de cortisol, podendo interferir na veracidade dos resultados, resultando em valores que não refletem a produção verdadeira de cortisol pelo corpo (FREIRE *et al.*, 2009). Nesses casos, é recomendável a concomitante mensuração da creatinúria de 24 horas (NEWELL-PRICE *et al.*, 1998).

A dosagem de cortisol sérico após Dexametasona de dose baixa, é um exame que, junto da dosagem do cortisol urinário de 24 horas, constituem os principais exames para diagnóstico de Síndrome de Cushing (MACHADO *et al.*, 2006). O teste consiste na administração oral de 1 mg de dexametasona entre às 23:00 e 24:00 horas da noite, seguida por dosagem de cortisol sérico na manhã seguinte, entre às 8:00 e 9:00 horas. Níveis de cortisol sérico inferiores a 1,8 mcg/dL tornam o diagnóstico de SC improvável, já resultados acima deste limite indicam a necessidade de testes adicionais (FREIRE *et al.*, 2009). Falsos-positivos podem ocorrer em pacientes que realizam uso de barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, meprobamate, aminoglutetimida ou metaqualona, pacientes gestantes ou em tratamento com estrógeno. Nesses casos, valores de cortisol sérico inferiores a 1 mcg/dL, tornam o diagnóstico de SC improvável, acima disso deve-se continuar

a investigação com outros exames (ARNALDI *et al.*, 2003a).

A dosagem de cortisol salivar noturno é outro exame utilizado, possuindo diversas vantagens por ser favorável com o plasma, independente do fluxo salivar, e podendo ser dosado em até 1 semana. Os valores de cortisol salivar noturno acima de 550 ng/dL identificam os casos de SC (FREIRE *et al.*, 2009). O cortisol salivar noturno tem sido considerado um exame tão sensível quanto o cortisol urinário (ARNALDI *et al.*, 2003a). Vários trabalhos têm analisado esse método e recentemente uma importante revisão diagnóstica, sugeriu que o cortisol salivar noturno seja o primeiro exame solicitado na suspeita da SC (FINDLING & RAFF, 2005).

A dosagem de cortisol sérico noturno (à meia-noite) é um exame que caracteriza o ritmo circadiano de secreção do cortisol. Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal causam a perda desse ritmo, levando ao aumento dos níveis de secreção de cortisol durante a noite. Fisiologicamente, indivíduos normais apresentam a diminuição da secreção de cortisol (inferior a 1,8 mcg/dL) por volta da meia-noite. Pacientes com o cortisol sérico noturno acima de 7,5 mcg/dL após meia-noite podem ser caracterizados como casos de DC, entretanto, pacientes em estados de pseudo-Cushing possuem uma elevação moderada acima de 1,8 mcg/dL. Esse exame necessita de hospitalização pelo menos 48 horas, e a disponibilidade de um laboratório para centrifugar o sangue e congelar o plasma durante a noite, para ser processado no dia seguinte, sendo assim, considerado um exame pouco prático, porém com especificidade próxima a 100% (FREIRE *et al.*, 2009).

Por fim, o teste de CRH ovino (oCRH) após dexametasona é considerado o melhor método para o diagnóstico diferencial entre a SC e o estado de pseudo-Cushing (NEWELL-PRICE *et al.*, 1998). A dexametasona é administrada via oral na dose de 0,5 mg, por 2 dias, de 6 em 6

horas. O cortisol sérico maior que 1,4 mcg/dL 15 minutos após a infusão do CRH confirma o diagnóstico da SC (YANOVSKI *et al.*, 1993).

Após os exames laboratoriais, realizados de acordo com as orientações, confirmarem o hipercortisolismo de causa endógena, o próximo passo seria realizar a dosagem de ACTH. A dosagem de ACTH é um exame laboratorial que consegue diferenciar a Síndrome de Cushing (SC) ACTH-dependente da SC ACTH-independente. Neste exame, utiliza-se somente ensaios imuno radiométricos que reconheçam dois sítios antigênicos da molécula de ACTH, permitindo identificar concentrações abaixo de 10 pg/mL, sendo este, um achado característico de SC ACTH-independente. Por outro lado, dosagens superiores a 20 pg/mL indicam SC ACTH-dependente (FREIRE *et al.*, 2009).

3.3.2. Exames para a Confirmação do Diagnóstico Diferencial da Síndrome de Cushing ACTH-dependente

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing ACTH-dependente, normalmente é complicado e demorado, principalmente pela limitação dos exames de imagem, baixa especificidades dos testes dinâmicos, e principalmente, pelo comportamento clínico e laboratorial semelhante a alguns tumores carcinóides bem diferenciados com a DC (MACHADO *et al.*, 2006). Os principais exames diagnósticos utilizados na investigação etiológica da SC ACTH-dependente são: a ressonância nuclear magnética (RNM) de hipófise; a tomografia por emissão de pósitrons (PET); o cateterismo dos seios petrosos inferiores para dosagem de ACTH basal e estimulado (IPSS) e a cintilografia com In-Pentrentide (octreoscan).

A RNM da região selar da hipófise, tem como principal intenção, avaliar a estrutura anatômica da glândula pituitária e confirmar ou excluir a presença de um adenoma pituitário. A grande parte dos casos de Doença de Cushing

foram caracterizados por micro adenomas pituitários que poderiam ser visualizados por imagem radiológica, evidenciando sua importância. O uso do contraste (gadolínio) na RNM é recomendado para distinguir o tecido pituitário normal, dos adenomas pituitários, realçando e delimitando-os (BULIMAN *et al.*, 2016).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ser combinada com a RNM para localização mais precisa de adenomas corticotróficos. A PET/CT com 18F-FDG é comparada com a ressonância magnética de eco de rotação rápida padrão, possuindo alta resolução. A combinação com o exame de CRH ovino pode aumentar ainda mais a captação de 18F-FDG, aumentando a sua eficácia (FLESERIU *et al.*, 2021).

O IPSS tem sido considerado o teste padrão-ouro para diferenciar a DC da síndrome de ACTH ectópico. Os níveis de ACTH sérico são medidos simultaneamente nos seios petrosos inferiores bilaterais cateterizados antes e depois da administração de CRH. Uma razão basal de ACTH central para periférico $>2:1$ ou uma razão de ACTH estimulado por CRH $>3:1$ é indicativa de DC. Pode ser utilizado também para a localização de tumores, através da razão de ACTH inter-sinus $>1,4$ antes ou após a estimulação com CRH, e o gradiente de prolactina $>1,8$ distingue com precisão a verdadeira localização hipofisária do ACTH (HIROSHI *et al.*, 2019).

A cintilografia com In-Pentrentide, de corpo inteiro, que utiliza o análogo da somatostatina com isótopo radioativo, é capaz de objetivar a localização de acúmulos anômalos, para posterior avaliação com RNM ou TC. Esse exame costuma identificar tumores ectópicos secretores de ACTH (FREIRE *et al.*, 2009).

3.3.3 Exames para a Confirmação do Diagnóstico Diferencial de Síndrome de Cushing ACTH-independente

Após a confirmação de <10 pg/mL de ACTH, na dosagem de ACTH, a investigação prossegue com a radiologia das adrenais. Sendo os principais exames: a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética (RNM), a ultrassonografia e a radiografia das adrenais (FREIRE *et al.*, 2009).

A tomografia computadorizada (TC) apresenta a capacidade de identificar lesões nodulares adrenais, capacidade que a ressonância nuclear magnética (RNM) também possui. Além disso, pode-se caracterizar o aspecto dos tumores pela TC e RNM (FREIRE *et al.*, 2009).

A ressonância nuclear magnética com contraste iodado, permite o estudo do fluxo na veia cava inferior, em casos de carcinoma adrenal, sendo, portanto, de extrema importância para a verificação de uma possível obstrução por trombos neoplásicos. Os adenomas tipicamente se apresentam com baixa atenuação à TC e baixo sinal nas sequências obtidas em T2 na RNM, evidenciando um alto conteúdo lipídico, sendo estes, geralmente, unilaterais, arredondados e com limites precisos. Já os carcinomas adrenais costumam ser maiores que 4 cm, heterogêneos, podendo apresentar retenção do contraste iodado na TC e hipersinal em T2 (FREIRE *et al.*, 2009; NISHIOKA *et al.*, 2019).

A radiografia das adrenais, tipicamente, consegue identificar o aumento das adrenais, caracterizando uma hiperplasia adrenal, geralmente bilateral, que pode ou não ser simétrica, podendo ou não também ser micro ou macronodular (FREIRE *et al.*, 2009).

Tratamento

O tratamento para SC pode ser realizado de forma cirúrgica, em que a ressecção de “tumores primários” é considerado como prioritário e opções secundárias podem ser realizadas quando esta primeira não está disponível, como demonstram estudos que focam no desenvolvi-

mento atual de drogas anti-cortisolíticas, sobretudo, ainda sim o tratamento para SC continua complexo (FERRIERE; AMANDINE; ANTOINE, 2020). Para BUNERVICIUS *et al* 2020, a ressecção transesfenoidal relacionada a um adenoma hipofisário que secreta ACTH é um procedimento seguro e eficaz em casos de DC, que permite que haja uma diminuição da morbidade, sobretudo pode ser inviável em casos que há um crescimento demasiado do tumor, e, a radiocirurgia é um excelente tratamento adjuvante em casos de SC residual e refratário. De acordo com FLESERIU *et al* 2019, os fármacos utilizados no tratamento da SC devem ser utilizados de acordo com as evidências do cenário clínico e possuem alvos, como esteroidogênese da adrenal, além da somatostatina, receptores dopaminérgicos na hipófise e receptores de glicocorticóides (GC), que são utilizados principalmente no tratamento do hipercortisolismo, além do tratamento radioterápico. Os principais exemplos são:

- a) Alvo esteroidogênico adrenal: Cetoconazol, Metirapona, Osilodrostato, Mitotano e Etoimidato
- b) Alvo de receptores dopaminérgicos na hipófise: Pasireotida e Cabergolina.
- c) Receptor de glicocorticóides (GC): Mifepristona.

A radioterapia também pode ser utilizada no plano terapêutico para SC endógena, sendo utilizada como tratamento adjuvante para pacientes que realizaram a cirurgia e não alcançaram remissões. Em pacientes com a DC, a radiação estereotáxica fracionada pode reduzir a massa do tumor hipofisário remanescente e alcançar remissão bioquímica em aproximadamente 92% dos pacientes, diminuindo os níveis de cortisol mais rapidamente que a radiação convencional. Para pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos ou ectópicos produtores é indicada a radioterapia sistêmica, que

utiliza nucleotídeos peptídicos (REINCKE *et al*, 2023).

3.5. Prognóstico

Por mais que não haja exames laboratoriais de rotina específicos para a investigação da SC, ainda é possível identificar algumas alterações sugestivas em exames de rotina comuns como o hemograma, glicemia em jejum e colesterol total e frações. Alterações nesses exames como, o aumento no número de neutrófilos, diminuição no número de linfócitos e eosinófilos, hiperglicemia e hipercolesterolemia, podem ser úteis para indicar o início de uma investigação diagnóstica para SC, além de, serem eficazes para o acompanhamento de pacientes já diagnosticados que estão em tratamento (NISHIOKA, YAMADA, 2019).

CONCLUSÃO

Neste capítulo, exploramos com profundidade os dados mais recentes relacionados à Síndrome de Cushing, desde sua fisiopatologia, quadro clínico, métodos diagnósticos e seu manejo e prognóstico, buscando abranger uma visão clínica e laboratorial completa acerca da SC. Para a realização desta revisão integrativa, artigos atuais das principais bases de dados foram utilizados, tendo como objetivo a construção mais atualizada da perspectiva clínica da síndrome trabalhada. Dessa forma, a SC apresenta duas distintas etiologias para seu padrão endógeno, ACTH- dependente (relacionada com adenoma corticotrófico, secreção ectópica de ACTH) e ACTH- independente (adenoma de adrenal e carcinoma de adrenal), além da existência de um padrão exógeno caracterizado pelo uso prolongado de corticosteróides.

Ademais, a síndrome possui um quadro clínico fortemente associado à idade, ao sexo e à quantificação de cortisol de cada paciente,

sendo esses dados utilizados para a diferenciação de outras patologias endócrinas. Ao considerar que o início de sintomas e sinais é insidioso, podendo o paciente permanecer assintomático por longos anos, é notório afirmar que o diagnóstico da SC é de difícil realização, sendo necessária uma investigação completa, que englobe uma abordagem diagnóstica, exames laboratoriais e de imagem, além da exclusão de diagnósticos diferenciais. Deve-se estar atento ao quadro clínico sugestivo, composto por obesidade centrípeta, faces de lua cheia, estrias violáceas largas e outras características anteriormente citadas.

De modo geral, os exames são realizados em períodos intercalados devido a característica cíclica da síndrome, sendo os principais exames a dosagem de cortisol livre urinário de 24h (cerca de 3 repetições) e a dosagem de cortisol sérico após dexametasona de dose baixa, porém, exames como dosagem de cortisol salivar e sérico noturno e o teste de CRH ovino também são utilizados como ferramentas diagnósticas. Exames esses que se apresentam sensíveis e possuem uma alta taxa de especificidade. A SC tem como principais diagnósticos diferenciais a DC, a secreção ectópica de ACTH e o adenoma adrenal, para a diferenciação e exclusão, exames como dosagens hormonais, teste dinâmicos, TC, RNM e radiografias são utilizadas.

Além disso, o manejo da SC consiste em um tratamento adequado, mudanças em estilo de vida, atividades e procedimentos que propiciem melhorias na qualidade de vida dos pacientes. Em relação ao tratamento, a ressecção de tumores primários é a alternativa de primeira escolha, como a ressecção transesfenoidal relacionada a adenoma hipofisário, entretanto a terapia medicamentosa está aumentando seu espaço no processo de tratamento, medicamentos como Cetoconazol, Pasireotida e Cabergolina

são escolhas para esse tratamento. Em somatório a isso, recentes estudos mostram que está acontecendo o desenvolvimento de novas drogas anti-cortisólicas. Por fim, pode-se dizer que o prognóstico consiste na verificação de alterações em exames como hemograma, glicemia de jejum e colesterol total e frações, para que haja o seguimento de pacientes já diagnosticados em tratamento. Em suma, foi proporcionado com esse capítulo uma abordagem ampla sobre a SC, aprofundando desde sua fisiopatologia até estratégias de manejo e prognóstico. Além de destacar as diversas etiologias da síndrome, inclu-

indo as variantes ACTH-dependente e independente e seu padrão exógeno. A complexidade na condução do diagnóstico foi enfatizada, uma vez que a condição se apresenta insidiosa e possui a necessidade de uma investigação detalhada.

O tratamento foi abordado com foco na ressecção cirúrgica como primeira linha, associada por opções farmacológicas secundárias. Por final, o prognóstico foi sintetizado no processo de monitoramento contínuo e ajustes terapêuticos, refletindo a necessidade de busca pela melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados pela condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M.; NEVES, C.; MEDINA, J. L. Laboratorial diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Médica Portuguesa*. v.23, p.63,2010; Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/594/278>. Acesso em 1 de junho de 2024.

ARNALDI, *et al.* Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* v. 88, p.593, 2003; doi: 10.1210/jc.2003-030871.

BEAUREGARD, CATHERINE, DICKSTEIN, GABRIEL, LACROIX, ANDRÉ. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treatments in Endocrinology*.v.1, p.79,2002; doi:10.2165/00024677-200201020-00002.

BEUSCHLEIN, FELIX; HAMMER, GARY. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.v.31, p.191,2002; doi:10.1016/s0889-8529(01)00025-1.

BULIMAN, A, TATARANU, LG, PAUN, DL, MIRICA A, DUMITRACHE C. Cushing's disease: A multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of. Medicine and Life*. v.9, p. 12,2016; PMCID: PMC5152600.

BUNEVICIUS, ADOMAS, LAWS, EDWARDS, R, VANCE, MARYLEE, IULIANO, SHERY, SHELAN, JASON "Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease." *Journal of neuro-oncology* v. 145, p.8,2019. PMID: 31677031.

CAI, YUNJIA *et al.* "Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* v. 153,2022; doi: 10.1016/j.biopha.2022.113301.

CASTRO, M.; MOREIRA, A. C. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 46, p. 97,2002; doi: org/10.1590/S0004-27302002000100014.

CASTRO *et al.* Out-patient screening for Cushing's syndrome: The sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.v..84, p.878,2002; doi: 10.1210/jcem.84.3.5521.

FERRIERE, AMANDINE, AND ANTOINE TABARIN. "Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* v.34,2020;doi: 10.1016/j.beem.2020.101381.

FINDLING JW, RAFF H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics North American*. v. 30, p.729,2001; doi:10.1016/s0889-8529(05)70209-7.

FLESERIU, MARIA *et al.* "Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update." *The lancet. Diabetes & endocrinology* v,9, p. 847,2021; doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

FREIRE, DANIEL. Síndrome de Cushing. *Medicina NET*. 2009. Disponível em: https://www.medicina-net.com.br/conteudos/revisoes/1696/sindrome_de_cushing.htm. Acesso em: 29 maio de 2024

GOMES, DE MELO SABRINA *et al.* Carcinomas adrenocorticais: Divergências entre critérios prognósticos. *Revista de Ciências Saúde Nova Esperança*.v.11, p.72,2013.

GUYTON AC, GRANGER HJ, TAYLOR AE. "Interstitial fluid pressure". *Physiological Review*, v. 51, p. 527,1971; doi.org/10.1152/physrev.1971.51.3.527.

MACHADO, MÁRCIO. Estudo da expressão do receptor da vasopressina (AVPR1B), do receptor do hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1) e do receptor dos secretagogos de GH (GHSR-1a) em pacientes portadores de síndrome de Cushing ACTH-dependente: correlação clínico-molecular" Tese (Doutor em Ciências) apresentada à FMUSP-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, 2006.

MAGIAKOU MA, MASTURKOS G, CHROUSOS GP. Cushing 's Syndrome. In: Wierman ME, editor. Diseases of the Pituitary New Jersey: Human Press; v.1,1997.

MEADOR CK, LIDDLE GW, ISLAND DP, NICHOLSON WE, LUCAS CP, NUCKTON JG, LUETSCHER JA. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine" tissue. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.v.22, p.693,1962; apud BEUSCHLEIN AND HAMMER 2002.

NEWELL-PRICE J, TRAINER P, BESSER M, GROSSMAN A. A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states.Endocrine reviews v.19,p.647,1998; doi:10.1210/edrv.19.5.0346.

NIEMAN LK, OLDFIELD EH, WESLEY R, CHROUSOS GP, LORIAUX DL, CUTLER GB JR..A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism v.77, p.1308, 1993; doi:10.1210/jcem.77.5.8077325.

NISHIOKA, HIROSHI, AND SHOZO YAMADA. "Cushing's Disease." Journal of Clinical Medicine v.201. p.1951,2019; doi.org/10.3390/jcm8111951.

NTALI, GEORGIA, GROSSMAN, ASHLEY, KARAVITAKI, NIKI. "Clinical and biochemical manifestations of Cushing's." Pituitary v.18, p. 181,2015. doi:10.1007/s11102-014-0631-4.

OMS. MINISTRY OF MEDICAL SERVICES AND MINISTRY OF PUBLIC HEALTH AND SANITATION CLINICAL. "Adrenocortical Disorders: Glucocorticoid Excess". Clinical Guidelines for Management and Referral of Common Conditions at Levels 2-3: Primary Care." v. 2, p.39, 2009. Disponível em:< guidelines.health.go.ke:80-00/media/Clinical_Guidelines_Vol_II_Final.pdf.

REINCKE, MARTIN, AND MARIA FLESERIU. "Cushing Syndrome: A Review." Journal of the American Medical Association v. 330, p. 170, 2023. doi:10.1001/jama.2023.11305.

RODRIGUES-CRESPO, LETICIA *et al.* Síndrome de Cushing: uma revisão narrativa. Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos, v..16, p. 74–78, 2021. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.495.v.16,2021>.

SAVAS, MESUT *et al.* "Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism v.107p.3162,2022; doi:10.1210/clinem/dgac492.

VILAR, LUCIO. Endocrinologia clínica, 7ª edição. Grupo GEN, 2020.

YANOVSKI JA, CUTLER GB JR, CHROUSOS GP, NIEMAN LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. Journal of the American Medical Association.v.269, p. 2232,1993.

ZHENG, XUEQING *et al.* "Diagnosis,Manifestions,Laboratory Investigations and Prognosis in Pediatric and Adult Cushing Disease in a Large Center in China". Frontiers in Endocrinology. v. 12,2021; doi.org/10.3389/fendo.2021.749246.

Capítulo 10

DOENÇA DE ADDISON: FISIOPATOLOGIA E MANEJO CLÍNICO

LINDA NIZAR ELIAS¹
LUIZA GIONGO PESOA¹
RUAN VIEIRA MARQUES BEZERRA¹
SOFIA SONDERMANN DE AFONSECA¹
ALBERTO DE AZEVEDO ALVES TEIXEIRA FILHO¹
NABILA BASSAM ELIAS¹
MATHEUS DE BARROS MARCONDES¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente - Graduando em Medicina pela Universidade Santo Amaro

²Docente - Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Santo Amaro

Palavras-chave: Insuficiência Adrenal; Hipocortisolismo; Adrenalite Autoimune

INTRODUÇÃO

A Doença de Addison é caracterizada como uma insuficiência adrenal primária, ou seja, é uma patologia resultante da falência da própria glândula em produzir glicocorticóides, mineralocorticóides e androgênios (SILVÉRIO & SALTER, 2015). Essa condição é rara e não existem dados epidemiológicos do Brasil, mas sabe-se que as maiores incidências ocorrem em mulheres entre os 30 e 50 anos de idade, apresentando como principal etiologia a adrenalite autoimune, seguida por causas infecciosas (principalmente a tuberculose), doenças genéticas e o uso de medicamentos que interferem na esteroidogênese adrenal, como anticoagulantes, anticonvulsivantes e antibióticos (BRASIL, 2020; VILAR, 2020).

No entanto, apesar das baixas taxas de incidência, a insuficiência adrenal pode ser fatal, uma vez que resulta na deficiência de hormônios essenciais para a homeostase hidroeletrólítica do organismo e apresenta sinais e sintomas muito inespecíficos, o que dificulta sua identificação e o início precoce do tratamento (VILAR, 2020).

O cortisol é um hormônio esteroide que atua no metabolismo, na resposta ao estresse e no sistema imunológico, com um efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Dentre as ações desse hormônio no organismo podemos citar: o estímulo à gliconeogênese, o aumento da resistência insulínica, a indução da degradação de proteínas e a elevação da concentração plasmática de lipídios (SILVÉRIO & SALTER, 2015; VILAR, 2020).

Já a aldosterona, também um hormônio esteroide, tem um papel essencial no controle dos níveis de sódio e potássio no corpo. Esse mineralocorticoide atua diminuindo a excreção de sódio e aumentando a excreção de potássio pelos rins, pelas glândulas sudoríparas e pelas

glândulas salivares (SILVÉRIO & SALTER, 2015; VILAR, 2020).

Portanto, devido a importância desses hormônios para o bom funcionamento do nosso organismo o objetivo desse capítulo foi avaliar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à deficiência primária de glicocorticóides e mineralocorticóides, com foco em elucidar a adrenalite autoimune e os autoanticorpos a ela relacionados, além de descrever as manifestações clínicas para facilitar o diagnóstico precoce e o manejo farmacológico adequado para garantir a qualidade de vida dos pacientes que convivem com a Doença de Addison.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido, no período de abril a junho de 2024, na forma de uma revisão de literatura integrativa, realizada a partir da busca de artigos científicos nas plataformas PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores em inglês “*Addison Disease*”, “*Primary Cortisol Deficiency*” e “*Autoimmune Adrenal Insufficiency*” ligados pelo operador Booleano “*And*” aos descritores “*Treatment*” e “*Diagnosis*” para formar os segmentos de pesquisa, a partir dos quais foram selecionados 8 artigos, de acordo com os seguintes critérios de Inclusão: artigos publicados entre 2010 e 2024, na língua Portuguesa ou Inglesa e que abordam o tema proposto pelo capítulo. Já os critérios de exclusão foram: estudos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordam a temática proposta e que não se enquadram nos critérios de inclusão.

Além disso, foram selecionados dois livros da área da Endocrinologia Clínica: Vilar, 2020 e Silvério e Salter, 2015; um *Guideline* Internacional e um Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Após a seleção do material bibliográfico, foi feita a leitura minuciosa e coleta de dados,

para compor os resultados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiologia adrenal, fisiopatologia da doença, adrenalite autoimune, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia Adrenal

A glândula adrenal é dividida em duas partes: medula e córtex. A medula é a parte mais interna e é responsável pela produção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). Já o córtex, parte mais externa, é subdividido em: Zona Glomerulosa, responsável pela produção de mineralocorticóides (aldosterona); Zona Fasciculada, responsável pela produção de glicocorticóides (cortisol) e Zona Reticulada, responsável pela produção de andrógenos (HAHNER *et al.*, 2021).

Na Doença de Addison, o funcionamento da medula adrenal é preservado, uma vez que essa patologia resulta somente na destruição do córtex adrenal (SILVÉRIO & SALTER, 2015).

A produção e secreção de cortisol é regulada pelo eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, no qual há a liberação do hormônio CRH pelo hipotálamo, induzindo a hipófise a liberar o hormônio ACTH, que por sua vez estimula a adrenal a produzir e secretar o cortisol. Dessa forma, esse mecanismo é regido por um feedback negativo, em que os níveis de cortisol no sangue modulam a secreção dos hormônios centrais, mantendo assim a homeostase e o ritmo circadiano da secreção dos glicocorticóides (MARTIN-GRACE *et al.*, 2020).

Por outro lado, a produção e secreção de aldosterona é regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nesse caso, a liberação de renina pelos rins é responsável pela conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II nos pul-

mões. Além de agir no aumento da pressão arterial, a angiotensina II estimula a Zona Glomerulosa do córtex adrenal a produzir e secretar a aldosterona (MARTIN-GRACE *et al.*, 2020).

Com isso, na Doença de Addison o funcionamento desses sistemas está preservado e o distúrbio está na falha da glândula adrenal em responder aos estímulos para a produção hormonal (SILVÉRIO & SALTER, 2015).

Fisiopatologia

Para a elucidação da fisiopatologia da Doença de Addison é primordial a recordação da definição de tal patologia já abordada nesse capítulo: é um distúrbio que atinge as glândulas suprarrenais, resultando em uma diminuição ou ausência da produção dos hormônios adrenocorticais, em especial o cortisol, e em muitos casos a aldosterona, sem que haja deficiência na produção dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários que controlam o funcionamento adrenal (VILAR, 2020).

Embora apresente múltiplas etiologias como doenças infecciosas ou infiltrativas, hemorragia e trombose adrenal, uso de alguns fármacos, adrenalectomia bilateral, hiperplasia adrenal congênita e outras doenças genéticas mais raras, grande parte dos episódios da Doença de Addison são imunomediados (BETTERLE *et al.*, 2019; VILAR, 2020). Dessa forma, cada uma dessas causas apresenta mecanismos fisiopatológicos próprios que levam à destruição ou ao mau funcionamento do córtex adrenal e nesse capítulo elucidarmos as principais.

A insuficiência adrenal relacionada ao uso de medicamentos, por exemplo, pode ocorrer nos seguintes casos:

- I) Uso de anticoagulantes que levam a hemorragia adrenal.
- II) Inibição da síntese de cortisol pela ação do etomidato (um hipnótico usado em alguns casos para anestesia geral).

III) Aumento do catabolismo de glicocorticóides por anticonvulsivantes, como fenitoína ou fenobarbital, ou por antibióticos, como rifampicina (BRASIL, 2020).

Outro quadro importante é a hiperplasia adrenal congênita, que é decorrente de defeitos enzimáticos na síntese de hormônios adrenais. Nessa doença genética, há uma mutação no gene CYP21A2, que resulta na deficiência de cortisol e, conseqüentemente, no aumento da produção de ACTH, levando a uma hiperplasia adrenal. Com isso, essa condição resulta no aumento da produção adrenal de andrógenos (HAHNER *et al.*, 2021).

E por fim, na etiologia autoimune, a resposta do sistema imune pode ocorrer de diversas maneiras como: a ação de linfócitos citotóxicos que atacam a Zona Glomerulosa, a Zona Fasciculada e a Zona Reticulada do córtex adrenal; a ação de anticorpos que agem contra os receptores de ACTH e a ação de autoanticorpos contra antígenos presentes no córtex adrenal, como a enzima 21-hidroxilase, que representa o principal antígeno adrenocortical (MARTIN-GRACE *et al.*, 2020).

E quando a patologia se origina de uma resposta autoimune ou a partir de uma doença infiltrativa, a insuficiência adrenal se manifesta quando cerca de 90% do córtex adrenal já está destruído. Esta condição pode ser aguda, dada por uma crise adrenal, ou crônica (VILAR, 2020).

Ressalta-se também a Síndrome Autoimune-Poli-Endócrina tipo 1 (APS-1) como uma importante causa da Doença de Addison. Esta síndrome é representada por um distúrbio autoimune que pode desencadear a insuficiência adrenal primária, pois nessa condição ocorrem mutações no gene AIRE, este por sua vez tem papel crucial na tolerância imunológica e na regulação da autoimunidade. Quando esse gene está mutado pode ocorrer a produção de autoanticorpos que atacam tecidos específicos,

como as glândulas suprarrenais (MARTIN-GRACE *et al.*, 2020).

Adrenalite Autoimune

A adrenalite autoimune é uma condição que pode atingir todas as faixas etárias, sendo mais presente em indivíduos entre 20 e 50 anos, mais frequente em mulheres. É caracterizada pela destruição autoimune do córtex adrenal, com o sistema imunológico direcionado à enzima 21-hidroxilase, importante para a esteroidogênese adrenal. Essa condição pode se expressar isoladamente em até 40% dos pacientes acometidos ou em combinação com uma ou mais endocrinopatias autoimunes específicas, como a doença autoimune da tireoide, diabetes tipo 1 e insuficiência ovariana prematura (HUSEBYE *et al.*, 2021).

As manifestações mais comuns de doenças orgânicas em conjunto com a insuficiência adrenal autoimune são: gastrite autoimune com anemia perniciosa, doença celíaca, vitiligo e alopecia. Todas essas combinações podem ser classificadas como síndrome poliendócrina autoimune tipo 2 (HUSEBYE *et al.*, 2018).

A causa genética mais relacionada à insuficiência adrenal primária autoimune envolve o complexo MHC, particularmente genótipos da classe II do MHC. A combinação de DR3-DQ2 e DR4-DQ8 aumenta em 30 vezes o risco de desenvolver insuficiência adrenal primária autoimune. Com relação aos fatores ambientais acredita-se que um ou mais gatilhos ambientais iniciam uma cascata autoimune, que pode levar à insuficiência adrenal em um indivíduo geneticamente suscetível. Sua natureza ainda é desconhecida, mas transtornos mentais relacionados ao estresse, infecções virais e agentes terapêuticos têm sido os mais associados (HUSEBYE *et al.*, 2021).

O primeiro sinal de uma adrenalite em andamento é a presença de autoanticorpos contra a 21-hidroxilase. Porém os principais efetores

são células T CD8 citotóxicas e células T CD4 auxiliares reativas a 21-hidroxilase, causando infiltração e efeitos prejudiciais ao córtex adrenal. Além disso, a secreção de CXCL10 (uma quimiocina que atrai células T) também é um mecanismo de destruição das células adrenocorticais, esta autodestruição pode ser induzida por infecções virais e consequentemente provocar reações autoimunes graves (BRATLAND *et al.*, 2013).

Manifestações Clínicas

A Doença de Addison é caracterizada por ter início bastante insidioso e por seus sinais e sintomas progredirem ao longo de meses ou até anos (HUSEBYE, *et al.*, 2021). Esses sintomas costumam ser inespecíficos, o que torna o diagnóstico mais difícil e tardio (MICHELS *et al.*, 2014).

Cerca de 60% dos indivíduos afetados pela Insuficiência Primária da Adrenal consultam diversos clínicos diferentes até concluir seu diagnóstico correto (BETTERLE *et al.*, 2019).

As principais manifestações observadas são a perda de apetite associada a perda de peso não intencional, seguido de náuseas, pele ressecada, dor abdominal, artralgia e mialgia. Alguns pacientes também podem cursar com quadros de anemia (BETTERLE *et al.*, 2019). Além disso, os pacientes costumam apresentar fadiga e letargia, com quadros de febre, hiponatremia e hipercalemia (BARTHEL *et al.*, 2019).

Devido a perda de sal pela urina, ocorre uma diminuição da pressão sanguínea, o que leva a uma hipotensão postural ortostática e, devido à deficiência de glicocorticóides, pode haver uma severa hipoglicemia, principalmente em crianças (HUSEBYE *et al.*, 2021).

Além de todos esses sinais e sintomas inespecíficos, destaca-se um sinal bastante distintivo e característico da Doença de Addison, a hiperpigmentação da pele e de mucosas, principalmente em áreas expostas ao sol e em regiões

de fricção, como as mãos. Essa hiperpigmentação é causada pela elevação da concentração circulante de ACTH no sangue, a qual estimula os receptores de melanina da pele (MICHELS, 2014).

Já com relação às complicações associadas à Insuficiência Adrenal Congênita destaca-se a osteoporose e a ocorrência de fraturas, principalmente de quadril, devido a diminuição da densidade mineral óssea ocorrida na patologia (HUSEBYE *et al.*, 2021).

Diagnóstico

Quando um paciente apresenta sintomas sugestivos de uma Insuficiência Adrenal, o primeiro exame a ser realizado é a dosagem do cortisol matinal, associado a uma dosagem do ACTH plasmático basal. O cortisol baixo, <144 nmol/L, associado a um ACTH elevado, >66 pmol/L, são indicativos de uma Insuficiência Adrenal Primária (BORNSTEIN *et al.*, 2016).

O atual padrão ouro de diagnóstico para essa patologia é o Teste de Estimulação com ACTH. Esse exame consiste em dosar o corticóide sérico do paciente antes e 30 ou 60 minutos após a aplicação de 250ug, ou 125 em crianças menores de 2 anos, de corticotrofina. Resultados com pico de corticóide menores de 500 nmol/L confirmam o diagnóstico de Insuficiência Adrenal Primária (BORNSTEIN *et al.*, 2016).

Outros exames também são indicados para diagnósticos diferenciais para outras etiologias de Insuficiência Adrenal. O teste de hipoglicemia induzida por insulina consiste em administrar 0,05 U/Kg de insulina regular IV no paciente e dosar as concentrações de cortisol antes e 30 ou 60 minutos após a aplicação. A resposta fisiológica seria um pico maior que 18 mg/dl, com uma glicemia menor que 40 mg/dl. Um pico menor que o indicado com a queda correta da glicemia é indicativo de uma Insuficiência Adrenal Secundária. Outra opção para esse

teste é substituir a insulina por glucagon em pacientes com risco elevado de hipoglicemia severa, mas nesse caso o estímulo é menos potente e é necessário dosar mais vezes o cortisol, em 0, 90, 120, 150, 180 e 240 minutos da aplicação (VILAR, 2020).

Ainda sobre os exames diagnósticos de Insuficiência Adrenal, o Teste do CRH é uma opção que possibilita diferenciar causas primárias e secundárias. No caso de causas primárias o estímulo de CRH aumenta ainda mais os níveis de ACTH que já estariam elevados, enquanto nas causas secundárias o CRH não surte efeito no ACTH (VILAR, 2020).

No caso específico de Insuficiência Adrenal por Doença de Addison, também são comuns algumas alterações laboratoriais como distúrbios eletrolíticos, principalmente hiponatremia e hipercalemia, anemia, anticorpos anticórtex adrenal e sulfato de DHEA baixo (VILAR, 2020).

Quanto aos diagnósticos etiológicos, os exames de imagem, TC ou RM, podem elucidar causas levando em consideração: o tamanho das glândulas adrenais, que em casos autoimunes estão preservadas ou diminuídas e em outras etiologias se encontram aumentadas; presença de calcificações, indicativas principalmente de tuberculose adrenal ou de outras doenças granulomatosas; massas unilaterais, também indicativas de tuberculose. O exame de biópsia adrenal guiada é um complemento em casos de glândulas aumentadas de volume, auxiliando na identificação de agente etiológico por análise anatomopatológica. Externamente às adrenais, achados como microcardia ou aumento da sela túrcica e hipófise também sugerem Insuficiência Adrenal Primária (VILAR, 2020).

No caso de pacientes criticamente adoecidos, as citocinas pró-inflamatórias competem com o ACTH pelos receptores, induzindo uma resistência aos glicocorticóides. Esse meca-

nismo, associado a outros fatores ainda desconhecidos, é responsável pela Insuficiência de Corticosteróide Relacionada à Doença Crônica (CIRCI). O diagnóstico de CIRCI é mais delicado e complexo que em pessoas previamente hígdas e consiste primeiramente na dosagem do cortisol basal que, se <10 mg/dl confirma e $>34/44$ mg/dl exclui a patologia. Quando o resultado do exame for entre os valores de confirmação e exclusão, é recomendado o Teste de Estimulação com ACTH, no qual um delta <9 mg/dl confirma e $>16,8$ mg/dl exclui o CIRCI (VILAR, 2020).

Na gravidez, a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal aumenta fisiologicamente o CRH, ACTH e cortisol, dificultando o diagnóstico de Insuficiências Adrenais. Durante a gestação o primeiro exame a ser realizado é a dosagem de cortisol matinal que pode confirmar a suspeita, se <3 ug/dl, ou excluir, se >30 ug/dl no terceiro trimestre ou >19 ug/dl no primeiro ou segundo trimestre desde que a paciente esteja clinicamente estável. Caso o resultado esteja entre esses valores, o Teste de Estímulo com ACTH é necessário para o diagnóstico, confirmando uma IA com respostas <30 ug/dl no terceiro e <19 ug/dl até o segundo trimestre. Após a confirmação da insuficiência, a dosagem do ACTH distingue entre IA primária, >100 pg/ml, ou secundária ACTH normal ou baixo (VILAR, 2020).

Tratamento

A abordagem terapêutica para a doença de Addison consiste na realização de terapia hormonal com glicocorticoides e mineralocorticoides. Geralmente, a reposição de glicocorticóides inclui prednisona em uma dose diária de 3-5 mg ou hidrocortisona 15-25 mg dividida em duas ou três doses ao dia, sendo estas, as medidas de maior importância para o tratamento e melhoria da qualidade de vida (MICHELS *et*

al., 2014). A necessidade de reposição de mineralocorticóides se dá principalmente na forma de Insuficiência Adrenal Central (IAC), onde são substituídos por fludrocortisona em dose suficiente (0,05 - 0,2mg/dia) para manter o nível de renina plasmática no limite superior do faixa normal (MICHELS *et al.*, 2014).

Glicocorticóides intravenosos (succinato sódico de hidrocortisona) costumam ser administrados na crise addisoniana, pelo risco de vida, ou como tratamento de manutenção para pacientes sem condições de via oral, geralmente na dose de 20mg/dia IM ou EV (BARTHEL, *et al.*, 2018). Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão, a reposição de glicocorticóides deverá ser por via oral e a reposição de mineralocorticóides iniciada. No entanto, até o momento, ainda não há terapia disponível para interromper a destruição imunológica subjacente do córtex adrenal (BORNSTEIN *et al.*, 2016).

Os desafios da prática clínica hoje ainda consistem em alcançar a dose de reposição correta, especialmente na identificação da menor dose capaz de aliviar os sintomas de insuficiência e o controle do excesso de cortisol (BORNSTEIN, *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

A partir do apontado dentro deste capítulo sobre a Doença de Addison e suas principais manifestações, há de se concluir que tal patologia precisa de um olhar mais cuidadoso quando se está diante de um paciente com suspeita.

De início insidioso e de manifestações inespecíficas, a Doença de Addison precisa estar na mente de todo médico especialista e generalista

como um diagnóstico diferencial, dada a complexidade ímpar e importância dessa patologia, visto o impacto negativo que ela pode causar na vida de um paciente e os riscos que pode acarretar.

Ademais, por conta da reposição de cortisol feita em casos de insuficiência, é de suma importância atar uma relação médico-paciente de relevância para melhorar adesão ao tratamento e conseguir formular, juntamente do paciente, a melhor maneira de alcançar a dose terapêutica para seu caso, além de expressar a importância de uma anamnese completa, abarcando as inúmeras manifestações clínicas que podem aparecer.

Por conta de poucos dados epidemiológicos no Brasil, é de suma importância que pesquisas abordando diagnósticos precoces e rastreamento dessa patologia sejam feitos, com o fim de evitar complicações inesperadas e diagnósticos tardios, já com o paciente debilitado pela patologia. É necessário fomentar também estudos para o desenvolvimento de um tratamento com menos impacto no córtex adrenal, embora os benefícios do tratamento atual já sobressaíam os efeitos adversos.

Além disso, a população precisa ser informada do impacto dessa doença dentro da prática clínica e como a procura médica nos primeiros sinais dela podem melhorar a sua qualidade de vida.

Tudo exposto por este capítulo, embora tenha direcionamento para o meio médico, deve servir como elo para o que se tem atualmente sobre essa doença e o que pode ser feito futuramente com o desenvolvimento de iniciativas científicas e sociais, sempre visando a melhoria do paciente e seu bem estar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTHEL A, BENKER G, BERENS K, DIEDERICH S, MANFRAS B, GRUBER M, KANCZKOWSKI W, KLINE G, KAMVISSI-LORENZ V, HAHNER S, BEUSCHLEIN F, BRENNAND A, BOEHM BO, TORPY DJ, BORNSTEIN SR. An Update on Addison's Disease. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, v. 127, p. 165, 2019. doi:10.1055/a-0804-2715.

BETTERLE C, PRESOTTO F, FURMANIAK J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 42, p. 1407, 2019. doi:10.1007/s40618-019-01079-6.

BORNSTEIN, STEFAN R *et al.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 101, p. 364, 2016. doi:10.1210/jc.2015-1710.

BRATLAND E, HELLESEN A, HUSEBYE ES. Induction of CXCL10 chemokine in adrenocortical cells by stimulation through toll-like receptor 3. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 365, p. 75, 2013. doi:10.1016/j.mce.2012.09.004.

HAHNER S, ROSS RJ, ARLT W, BANCOS I, BURGER-STRITT S, TORPY DJ, HUSEBYE ES, QUINKLER M. Adrenal insufficiency. *Nature reviews. Disease primers*, v. 7, p. 19, 2021. doi:10.1038/s41572-021-00252-7.

HUSEBYE ES, ANDERSON MS, KÄMPE O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *The New England journal of medicine*, v. 378, p. 1132, 2018. doi:10.1056/NEJMra1713301.

HUSEBYE ES, PEARCE SH, KRONE NP, KÄMPE O. Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)*, v. 397, p. 613, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.

MARTIN-GRACE J, DINEEN R, SHERLOCK M, THOMPSON CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, v.505, p. 78, 2020. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.029.

MICHELS A, MICHELS N. Addison disease: early detection and treatment principles. *American family physician*. v. 89, p. 563, 2014. PMID: 24695602.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: Insuficiência Adrenal. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_pcdt_insuficiencia_adrenal_cp_39_20-20.pdf. Acesso em: 25 mai. 2024.

SILVERIO, S.P.; SALTER, F. Rotinas em endocrinologia. Porto Alegre: Grupo A, v. 1, p. 290, 2015. ISBN 9788582712344.

VILAR, L. Endocrinologia Clínica. São Paulo: Grupo GEN, v. 7, p 442, 2020. ISBN 9788527737180.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

P EDITORA
PASTEUR

Capítulo 11

TIREOIDITE DE HASHIMOTO

ADRIANA MAIA FERNANDES¹
ANNA CAROLINA DE RIZZO CANTONI ROSA¹
CAMILA PORTILHO BUAINAIN¹
CAMYLA DUARTE DOS SANTOS¹
MILLENA TROLEZI SILVA OLIVEIRA¹
MARCO ANTÔNIO TROLEZI MUNOZ OLIVEIRA¹
VITÓRIA GABRIELA SOUSA SILVA¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente - Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro

²Docente – Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade de Santo Amaro

Palavras-chave: Hashimoto, Tireoidite de Hashimoto, Tireoidite Linfocítica Crônica

DOI

10.59290/978-65-6029-140-9.11

INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto (TH), também chamada de tireoidite linfocítica crônica ou autoimune, é a doença autoimune da tireoide mais frequente na atualidade (RAGUSA *et al.*, 2019). Ela é caracterizada pela infiltração de linfócitos no parênquima e pela presença de anticorpos específicos para antígenos tireoidianos (RALLI *et al.*, 2020), por isso, é comum os pacientes apresentarem sinais de atrofia de células foliculares, bócio e fibrose (RAGUSA *et al.*, 2019).

De acordo com alguns estudos epidemiológicos, a incidência da TH aumentou rapidamente nas últimas três décadas, sendo ela a principal causa de hipotireoidismo no mundo (RALLI *et al.*, 2020; OTT *et al.*, 2011). A doença é mais comum em mulheres e mais de 10% delas apresentam anticorpos positivos, sendo que apenas cerca de 2% possuem manifestações clínicas (RALLI *et al.*, 2020; TUNBRIDGE *et al.*, 1981). Além disso, a TH se torna mais frequente em idades mais avançadas e a prevalência de anticorpos tireoidianos é maior na raça branca (RALLI *et al.*, 2020; ANTONELLI *et al.*, 2014).

A detecção da TH se baseia nos sintomas clínicos e na alteração nos valores dos anticorpos séricos e dos hormônios tireoidianos. Em casos de suspeita de malignidade, o ultrassom é indicado (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020).

Os mecanismos de gatilho para a manifestação da TH no paciente estão relacionados a fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, que causam uma queda na tolerância imunológica, resultando no ataque autoimune da tireoide (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020). Também existem estudos que mostram a

correlação da TH com outras doenças autoimunes (RAGUSA *et al.*, 2019; FALLAHI *et al.*, 2016; FERRARI *et al.*, 2019).

Sintomas locais e/ou sistêmicos podem ser observados nos pacientes. Os sintomas locais ocorrem por consequência da compressão mecânica das estruturas do pescoço e os sintomas sistêmicos são amplos e inespecíficos, podendo afetar diversos sistemas através da ação dos hormônios em diferentes tecidos e órgãos (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020; CATU-REGLI *et al.*, 2014).

Além dos impactos físicos, a TH pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, incluindo aspectos psicológicos (RALLI *et al.*, 2020). A educação e a conscientização sobre a doença são fundamentais para a prevenção e o manejo adequado. Novas pesquisas e avanços terapêuticos estão continuamente sendo desenvolvidos, oferecendo esperança para tratamentos mais eficazes no futuro (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020).

Neste sentido, o presente capítulo tem como objetivo abordar a Tireoidite de Hashimoto em seus diversos aspectos, detalhando sua fisiopatologia, fatores de risco, formas de detecção, sintomatologia e estratégias terapêuticas para minimizar os efeitos da doença nos pacientes.

MÉTODO

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa realizada no período de abril a junho de 2024, utilizando-se de literatura médica consagrada (*textbooks*), bem como artigos científicos provenientes de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “*hashimoto disease*”; “*hashimoto*”; “*hashimoto syndrome*”; “*hashimoto thyroiditis*”; “*thyroiditis*”; “*chronic lymphocytic thyroiditis*”. Desta busca foram localizados artigos referentes a Tireoidite de Hashimoto, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1982 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise, revisão de literatura e revisão narrativa disponibilizados integralmente. 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, os artigos usados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da tireoidite de hashimoto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A correlação entre fatores ambientais e genéticos determinam a presença da TH. Polimorfismos como no antígeno leucocitário humano (HLA), proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4₁), proteína tirosina fosfatase, no receptor tipo 22 (PTPN22) e padrões de inativação do cromossomo X trazem como consequência uma desarmonia entre mecanismos de auto tolerância imunológica que são sustentados por linfócitos T e B reguladores. Esses defeitos genéticos podem sofrer alterações epigenéticas por meio da metilação, interferência de RNA de RNAs não codificantes e modificações de histonas (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Em indivíduos geneticamente predispostos, às condições ambientais podem desencadear a doença. Alguns desses fatores incluem infecções bacterianas e virais, microquimerismo materno-fetal, tabagismo, exposição a produtos químicos e ftalatos. De outro modo, viver em

conjunturas quase estéreis tem sido associado a alta incidência de doenças autoimunes e alérgicas, assim como à TH (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Outro fator importante é o microbioma, uma vez que *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* consideravelmente diminuídos e microbiota prejudicial amplia a ocorrência de TH (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Além disso, a alimentação é um fator influente, visto que o excesso de iodo está relacionado a um aumento de até 4 vezes na incidência da TH. O fato pode ser explicado pelo aumento da imunogenicidade da tireoglobulina pelo iodo. Contudo, mulheres grávidas e lactantes devem estar atentas a seu consumo diário de até 250 µg de iodo. Alguns estudos mostram a ativação da TH devido à baixa ingestão de selênio, no entanto, a administração desse micronutriente não apontou melhora no curso da doença. Ademais, em um estudo com pacientes portadores de doença celíaca, observou-se uma diminuição no volume da tireoide associada a uma dieta pobre em glúten, apesar dos anticorpos contra a peroxidase da tireoide (TPOAbs) não terem sido alterados (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Em suma, a TH se caracteriza por um ataque das células T à tireoide, histologicamente comprovado pela aparição de infiltração linfoplasmocitária, fibrose, formação folicular linfática e atrofia do parênquima. Estudos mostraram, com uso da tecnologia de sequenciamento de RNA de célula única, que o microambiente ao qual a glândula é exposta é um ponto importante na patogênese da doença, já que três subtipos de células do estroma envolvem o recrutamento de células imunes inflamatórias infiltrantes. Essa reação do sistema imunológico destrói as células foliculares da tireoide, ocasionando a

exposição de antígenos da tireoide (TPO e tireoglobulina) e, consequentemente, induzindo a maior produção de anticorpos (TgAbs, TPO-Abs). Resultado de tudo isso é o hipotireoidismo (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Fatores de Risco

A patogênese da Tireoidite de Hashimoto ainda é pouco conhecida, porém estudos mostram que os fatores de risco têm origem genética, ambiental e epigenética. Dentre os diversos genes envolvidos, os que se destacam são o HLA-A 46:01, associado com o desenvolvimento da TH e os genes HLA-A 02:07 e HLA-DRB4, responsáveis por um aumento na chance de doença, como mostra um estudo realizado com chineses e japoneses respectivamente. Em indivíduos predispostos alguns fatores ambientais podem causar uma reação autoimune contra a tireoide. Dieta rica em iodo, ambientes com uma menor quantidade de agentes microbianos e ingestão insuficiente de selênio na dieta são fatores que podem piorar a TH, enquanto terapias contra o câncer com o uso de interferon-alfa e inibidores da tirosina quinase estão associados com um aumento de doenças da tireoide, assim como TH. Já os fatores epigenéticos mais frequentemente envolvidos são a metilação, modificações de histonas e interferência de RNA através de RNAs não codificantes (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020).

Manifestações Clínicas

O quadro clínico varia de acordo com a resposta imunológica, podendo ter pacientes assintomáticos ou sintomáticos. Os sintomas podem ser locais ou sistêmicos, sendo a disфонia, dispneia e disfagia os sintomas locais mais frequentemente observados devido a compressão do nervo laríngeo, traqueia e esôfago respectivamente. Já os sintomas sistêmicos como can-

saço, intolerância ao frio, mixedema, bradicardia, sonolência, ganho de peso, depressão, cabelos e unhas mais fracos, pele seca e constipação são devido ao hipotireoidismo que quase sempre vem acompanhado da TH. Alguns pacientes ainda podem apresentar manifestações reumáticas inespecíficas, podendo ter também disfunção menstrual e déficits cognitivos como lapsos na memória, delírio, demência, convulsões e coma (RALLI *et al.*, 2020; CATUREGLI *et al.*, 2014).

Além disso, algumas variantes clínicas são descritas, como a tireoidite indolor, dolorosa, pós-parto e a encefalopatia de Hashimoto. A tireoidite indolor é uma condição caracterizada por uma fase transitória que oscila entre o hipotireoidismo e o eutireoidismo, onde a glândula tireoide funciona normalmente. Esta condição é clinicamente semelhante à tireoidite pós-parto, que geralmente surge seis meses após o parto. Por outro lado, na tireoidite dolorosa, o paciente experimenta dor aguda e progressiva, sendo uma variante rara que afeta mais mulheres, com uma proporção de 10 a 11:1. A encefalopatia de Hashimoto, uma das manifestações clínicas mais significativas, apresenta sintomas como deterioração cognitiva subaguda, mioclonia, mudanças de comportamento e convulsões (RALLI *et al.*, 2020).

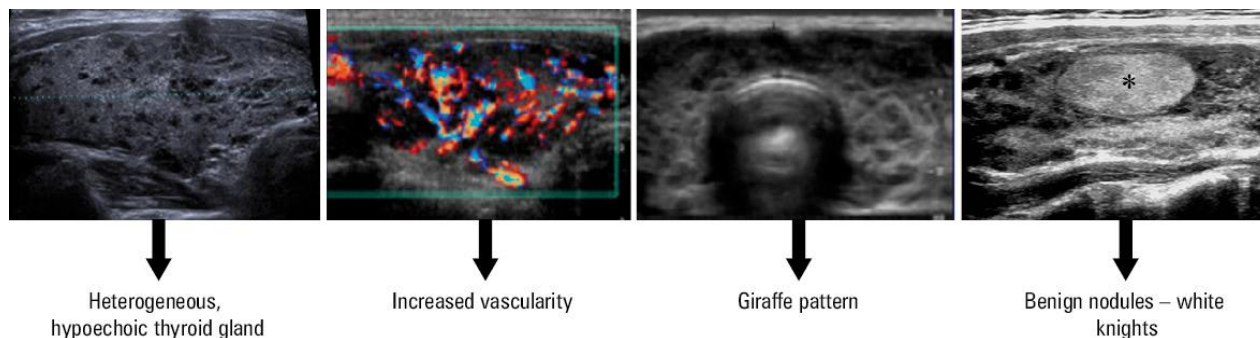
Diagnóstico

Os sintomas clínicos do hipotireoidismo são base para o diagnóstico de TH, junto à presença de TPOAbs, embora a TH soronegativa seja observada em 5% a 10% dos casos. A ultrassonografia da tireoide (**Figura 11.1**) ampara o diagnóstico diferencial, que tem como característica para a TH a diminuição da ecogenicidade, heterogeneidade, hipervascularidade e presença de pequenos cistos (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Os anti-TPOAbs, identificados como fatores de risco na gradatividade do hipotireoidismo, assim como em pacientes que tiveram hipotireoidismo após exposição à amiodarona,

lítio ou interferon- α estão presente em 95% dos pacientes, com antiTgAbs positivos em 60% a 80% (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

Figura 11.1 Aparência ultrassonográfica da tireoide de Hashimoto



Legenda: Ultrassonografia da tireoide

Tratamento

O tratamento da Tireoidite de Hashimoto tem como objetivo o controle do hipotireoidismo através da terapia de reposição de hormônios tireoidianos feita pela administração oral de Levotiroxina 4 (L-T4) na dosagem de 1,6 - 1,8 mcg/kg/ dia permanentemente, pois não é capaz de curar a doença. Esse medicamento é encontrado em diversas formulações diferentes, seja em comprimido, líquido ou cápsulas gelatinosas, permitindo uma terapia personalizada de acordo com a necessidade do paciente (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020)

A dieta tem um papel importante no tratamento, pacientes predispostos devem atentar-se ao consumo excessivo de iodo, porém sua suplementação é apropriada na gravidez desde que na quantidade de 250g/dia. A tireoidectomia raramente é necessária, mas pode ser considerada em situações em que há sinais ou sintomas graves de compressão local, presença de nódulos com suspeita de malignidade na citologia, ou, em alguns casos, por motivos estéticos

relacionados ao bócio (RAGUSA *et al.*, 2019; RALLI *et al.*, 2020).

Estatísticas

A estimativa de HT é de 0,3-1,5 casos a cada 1000 pessoas, com predomínio de mulheres para homens de 7-10/1. Além disso, na questão étnica, a raça branca possui maior incidência do que a negra ou asiática. Os habitantes das ilhas do pacífico têm chance próxima de zero de serem afetados. A idade também influencia a prevalência, principalmente em pacientes diagnosticados com demais doenças autoimunes, como miastenia gravis, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, anemia perniciosa, doença hepática autoimune e doença celíaca. A manifestação desta poliautoimunidade possivelmente se explica pela interação entre fatores genéticos e ambientais, defeitos imunológicos e hormônios. Em raros casos, outras endocrinopatias são acompanhadas por TH, o que constitui as síndromes poliendócrinas autoimunes (SAF), podendo ser tipo 1 (TH com hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea crônica e doença de Addison) ou tipo 2 (TH com diabetes mellitus tipo 1 e doença de Addison) ou síndrome IPEX (TH com enteropatia autoimune,

eczema e diabetes mellitus tipo 1 neonatal). (KLUBO-GWIEZDZINSKA, WARTOFSKY, 2022).

CONCLUSÃO

A análise apresentada neste capítulo sobre a Tireoidite de Hashimoto (TH) afirma que esta doença é a principal causa de hipotireoidismo no mundo e seus fatores de risco tem origem genética, ambiental e epigenética, os quais geram uma queda na tolerância imunológica resultando no ataque autoimune à glândula tireoide. A presente revisão da literatura, indica que o tratamento da Tireoidite de Hashimoto visa o controle do hipotireoidismo por meio da administração permanente de Levotiroxina (L-T4), que possui uma disponibilidade de diferentes formulações do medicamento possibilitando uma terapia personalizada, adaptada às necessidades individuais dos pacientes.

Este trabalho ressalta também que sintomas locais e/ou sistêmicos podem ser observados nos pacientes, que em sua maioria são mulheres. A disfonia, dispneia e disfagia são sintomas locais mais frequentemente observados, enquanto bradicardia, sonolência, ganho de peso, cabelos e unhas mais fracos e constipação são alguns dos sintomas causados devido ao hipotireoidismo que na maioria das vezes vem acompanhado da TH.

Além disso, a dieta desempenha um papel crucial no tratamento, especialmente para pacientes predispostos a problemas relacionados ao

consumo excessivo de iodo. Embora seja apropriada a suplementação durante a gravidez, é fundamental que esta não ultrapasse a quantidade recomendada de 250g/dia para garantir a saúde materna e fetal. Outrossim, tanto os agentes microbianos quanto a ingestão insuficiente de selênio na dieta são fatores críticos que podem agravar a tireoidite de hashimoto. Portanto, é essencial monitorar e ajustar a alimentação para garantir um aporte adequado de selênio, além de adotar medidas preventivas contra agentes infecciosos, contribuindo assim para o manejo eficaz dessa condição autoimune.

Ademais, a Tireoidite de Hashimoto não apenas causa impactos físicos significativos, mas também pode ter um profundo impacto na qualidade de vida dos indivíduos, afetando não apenas sua saúde física, assim como seus aspectos psicológicos e emocionais. Logo, um tratamento abrangente que considere tanto os aspectos médicos quanto os psicossociais é crucial para melhorar o bem-estar geral dos pacientes afetados por essa condição autoimune da tireoide. Em conclusão, este capítulo não apenas consolida o conhecimento existente, mas também destaca a importância fundamental da educação e conscientização sobre a doença. Por conseguinte, fica evidente que o contínuo desenvolvimento de novas pesquisas e avanços terapêuticos oferece perspectivas promissoras para tratamentos mais eficazes no futuro, visando aprimorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados pela Tireoidite de Hashimoto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONELLI A, *et al.*, Autoimmune thyroid disorders, *Autoimmun Reviews* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>.

CATUREGLI P, DE REMIGIS A, ROSE NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*; v. 13, p. 391-397, 2014.

FALLAHI P, FERRARI SM, RUFFILLI I, *et al.* The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmunity Reviews*; v. 15, p. 1125-1128, 2016.

FERRARI SM, FALLAHI P, RUFFILLI I, *et al.* The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmunity Reviews*; v. 18, p. 287-292, 2019.

KLUBO-GWIEZDZINSKA J, WARTOFSKY L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. v. 132, p. 16222, 2022. doi:10.20452/pamw.16222.

OTT J, MEUSEL M, SCHULTHEIS A, PROMBERGER R, PALLIKUNNEL SJ, NEUHOLD N, *et al.* The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period. *Virchows Arch*; v. 459, p. 277-281, 2011.

RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, GONNELLA D, PAPARO SR, GIUSTI C, CHURILOV LP, FERRARI SM, ANTONELLI A, Hashimoto's Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>.

RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, D'AGUANNO V, LAMBIASE A, ARTICO M, DE VINCENTIIS M, GRECO A. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews* 2020; 19, 102649.

TUNBRIDGE WM, BREWIS M, FRENCH JM, APPLETON D, BIRD T, CLARK F, *et al.* Natural history of autoimmune thyroiditis. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*; v. 282, p. 258-262, 1981.

Capítulo 12

HIPOGONADISMO MASCULINO: ABORDAGENS CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

PEDRO AUGUSTO CARACCIOLO LAGANARO¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente - Graduando em Medicina pela Universidade Santo Amaro

²Docente - Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Santo Amaro

Palavras-chave: Depressão; Hipogonadismo; Deficiência de Testosterona; Terapia de Reposição Hormonal;

INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino é uma condição endocrinológica de considerável complexidade, caracterizada pela deficiência na síntese de testosterona pelas células de *Leydig*, no interstício testicular, e, consequentemente pelo comprometimento da espermatogênese nas células de Sertoli, nos túbulos seminíferos dos testículos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2023). Estes processos são fisiologicamente modulados pelos hormônios gonadotróficos secretados pela adeno-hipófise: hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), respectivamente.

A hipossecreção de testosterona pelos testículos compromete não apenas a espermatogênese, ou seja, a capacidade reprodutiva masculina, mas também afeta adversamente a saúde do homem no aspecto físico e psico-emocional (SMITH *et al.*, 2018).

Esta condição endocrinológica diverge em duas principais variantes:

- (i) o hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico, decorrente de falhas intrínsecas aos testículos, e
- (ii) o hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico, resultante de disfunções nas regiões regulatórias do hipotálamo e da adeno-hipófise (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Apesar de a condição ser classificada como primária e secundária, é certo que existem diversos agentes etiológicos que podem causar o hipogonadismo em homens, que serão explorados adiante.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo elucidar as bases fisiopatológicas e as implicações clínicas do hipogonadismo masculino, focando na diferenciação entre suas vari-

antes primária e secundária e nas estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Este estudo consistiu em uma revisão de literatura, conduzida entre abril e junho de 2024, destinada a compilar e analisar conceitos e abordagens clínicas e terapêuticas para o hipogonadismo masculino, utilizando-se da literatura médica consagrada (*textbooks*), bem como de artigos científicos provenientes de pesquisa realizada nas bases de dados (PubMed e Scielo). Foram utilizados os descritores: “*male hypogonadism*”; “*testosterone*”; “*testosterone replacement therapy*”; “*androgen deficiency*”; “*hypogonadism epidemiology*”; “*obesity*”. Desta busca foram localizados artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2001 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise, revisão de literatura e revisão narrativa disponibilizados integralmente. 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 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a conceituação clínica do hipogonadismo, diferenciando suas formas primária e secundária e explorando os processos fisiológicos e disfunções associadas. Foram identificados os principais agentes etiológicos, incluindo tanto fatores genéticos quanto adquiridos.

Ademais, foram discutidas as manifestações clínicas do hipogonadismo e seu impacto significativo no paciente, destacando efeitos em aspectos como saúde física e composição corporal, além de aspectos psicossociais. Foram verificados os métodos diagnósticos, bem como as opções de tratamento disponíveis, com foco na terapia de reposição hormonal e outros medicamentos potencialmente eficazes para a condição descrita.

Esta revisão fornece uma visão ampla sobre o hipogonadismo masculino, servindo como base para futuras investigações e aprimoramento das estratégias de manejo clínico desta condição endocrinológica complexa que abarca diversos espectros da saúde do indivíduo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hipogonadismo masculino constitui uma síndrome clínica decorrente da deficiência testicular na produção de andrógenos, em níveis fisiológicos, com comprometimento frequentemente concomitante da espermatogênese. Esta condição endócrina pode ser classificada em (i) hipogonadismo primário, caracterizado por uma disfunção testicular intrínseca, ou (ii) hipogonadismo secundário, resultante de disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, o qual realiza a regulação fisiológica dos hormônios sexuais (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

A insuficiência androgênica – mais especificamente a deficiência de testosterona – é o fator fundamental no desenvolvimento do hipogonadismo masculino. Esse distúrbio desencadeia uma ampla gama de manifestações clínicas, que incluem tanto sinais e sintomas físico-estruturais quanto psíquicos.

Na fase intrauterina, ainda no desenvolvimento embrionário, a referida deficiência pode resultar em uma diferenciação sexual inadequada, caracterizada por genitália ambígua, ou

seja, quando não há desenvolvimento típico do órgão genital masculino ou feminino. Durante a puberdade, a ausência ou o déficit de testosterona prejudica o desenvolvimento ideal das características sexuais secundárias, como alterações no timbre da voz, surgimento de pelos androgênicos e aumento da massa muscular esquelética.

Na vida adulta, esta condição pode se manifestar por meio de uma redução significativa da libido, disfunção erétil, osteopenia ou osteoporose, além de alterações na composição corporal e desequilíbrios metabólicos, refletindo a importância sistêmica dos andrógenos no organismo masculino. (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Hipogonadismo Primário

O hipogonadismo primário resulta de uma disfunção testicular que impossibilita ou cria óbice à produção de testosterona. Esta disfunção pode ser originada a partir de atipias genéticas (congenitas) ou ser adquirida ao longo da vida.

Uma causa genética de hipogonadismo primário, é a síndrome de *Klinefelter*, na qual uma configuração cromossômica anormal (47, XXY) leva a uma disfunção testicular manifestada pela redução na síntese de testosterona, à luz de um cromossomo X adicional no cariótipo do homem. Existem, porém outras condições congênitas como mutações genéticas nos receptores de gonadotrofinas, varicocele, distrofia miotônica e criptorquidia.

Do ponto de vista do hipogonadismo primário adquirido, a infecção pelo HIV é um relevante fator que merece destaque. Isso porque, o vírus pode afetar diretamente as células de *Leydig* (produtoras de testosterona), diminuindo sua função através de mecanismos inflamatórios ou pela invasão viral direta. Além disso, infecções oportunistas na AIDS, também têm o

potencial de danificar as gônadas. Outras infecções não necessariamente relacionadas ao HIV, como a caxumba (Paramyxovirus), também podem afetar diretamente o tecido gonadal e prejudicar a função da glândula.

Ressalta-se que, no caso do HIV, a infecção pode ser uma causa primária do hipogonadismo, mas também pode resultar em hipogonadismo secundário devido a processos patológicos que afetam o hipotálamo ou a hipófise. A supressão da secreção de GnRH ou gonadotrofinas pode ocorrer por danos nas áreas hipotalâmicas ou hipofisárias causados por tumores. Esses tumores podem ser benignos, geralmente causando sintomas por compressão direta ou pela secreção excessiva de prolactina por adenomas hipofisários, ou malignos, tanto primários quanto metastáticos, incluindo linfoma do sistema nervoso central (WONG *et al.*, 2017).

Ademais, fatores externos como exposição à radiação, medicações citotóxicas como cetozol e suramida, corticosteroides, eventos traumáticos, como torção testicular, doenças autoimunes com dano aos testículos, bem como insuficiência hepática também são conhecidos por comprometerem a funcionalidade gonadal (WONG *et al.*, 2017).

Hipogonadismo Secundário

Por sua vez, o hipogonadismo secundário resulta não diretamente de uma disfunção testicular, mas de um distúrbio hormonal regulatório originário do hipotálamo ou da adeno hipófise.

Um dos fatores mais significativos, especialmente devido à prevalência atual e à incidência futura da doença, é a obesidade. Esta condição é considerada uma das principais causas de hipogonadismo secundário, mas também pode amplificar os efeitos do hipogonadismo primário por meio de mecanismos endócrinos específicos, mas também ser causa secundária da doença.

Quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maior a regulação positiva (*upregulation*) da enzima aromatase, ocorrendo, portanto, um aumento na quantidade ou na sensibilidade dos receptores hormonais nas células-alvo, resultando em uma maior conversão de testosterona em estrogênio.

O excesso de estrogênio circulante, convertido a partir da testosterona, reduz a amplitude do pulso de secreção de LH, por retroalimentação negativa, podendo levar ao estímulo à adipogênese (GENCHI *et al.* 2022).

Ademais, verificou-se que, em decorrência de sua natureza lipossolúvel, a testosterona pode sofrer um processo de sequestro pelo tecido adiposo, levando à redução dos níveis séricos de testosterona em indivíduos obesos (DINISIO, *et al.*, 2020).

Destarte, o aumento da ação da aromatase, a elevação de estrogênio, o sequestro de testosterona pelo tecido adiposo e a secreção de adipocitocinas disfuncionais do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, em conjunto, são fatores importantes na relação entre obesidade e hipogonadismo.

Etiologicamente, o hipogonadismo secundário também pode ser provocado por neoplasias hipofisárias, doenças infiltrativas como hemocromatose, insuficiências nutricionais, hiperprolactinemia, doenças crônicas sistêmicas em decorrência de infecções e efeitos iatrogênicos medicamentosos, como o uso inadequado de esteroides anabólicos androgênicos, sendo potencialmente reversível mediante a resolução da patologia subjacente. (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Epidemiologia

Como explicado, existem diversas causas e agentes etiológicos do hipogonadismo masculino. Isso significa que a epidemiologia é variável conforme o tipo e causa da doença. Entretanto, existem estudos que buscaram avaliar a

prevalência da deficiência de testosterona, especialmente com base no avançar da idade dos homens.

O Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore, por exemplo, mostra um aumento gradual na prevalência de baixos níveis de testosterona conforme os homens envelhecem, iniciando em 10% para homens entre 50 e 59 anos, subindo para 20% entre os de 60 a 69 anos, e alcançando até 70% nos homens de 70 a 80 anos. Outras investigações realizadas em populações dos Estados Unidos, Europa e Ásia, como os estudos de Framingham, Estudo Europeu sobre Envelhecimento Masculino (EMAS) e *Osteoporotic Fractures in Men* (MrOs), corroboram esse padrão, demonstrando uma prevalência de cerca de 10% em homens de 40 anos, que aumenta para 24% e 40% em homens com médias de idade de 60 e 73 anos, respectivamente (THIRUMALAI, 2022).

Além disso, um estudo mais recente realizado na Austrália em 2015 também destacou uma queda na testosterona sérica como uma característica associada ao envelhecimento. A pesquisa EMAS, que analisou mais de 3.000 homens entre 40 e 79 anos, revelou uma prevalência geral de hipogonadismo de 2.1%, ao levar em conta a combinação de baixa testosterona total e três sintomas sexuais específicos. Esta pesquisa apontou ainda que a incidência de hipogonadismo aumenta com a idade, de 0.1% em homens de 40 a 49 anos para 5.1% em homens de 70 a 79 anos.

Estudos adicionais em Massachusetts também mostraram uma prevalência inicial de hipogonadismo em torno de 6% em homens de 30 a 79 anos, que também tende a aumentar com a idade. Em um contexto mais amplo, uma pesquisa de coorte realizada em 2021 com mais de 6.000 homens chineses, com idades entre 40 e 79 anos e média de 57 anos, observou uma prevalência de hipogonadismo de cerca de 8% com

base em baixos níveis de testosterona sérica e sintomas sexuais indicativos de deficiência androgênica (THIRUMALAI, 2022).

Impacto Psicossocial da Testosterona

O hipogonadismo masculino é uma condição que não afeta apenas a saúde física, mas também repercute significativamente sobre a saúde mental e emocional dos homens, em decorrência da redução dos níveis circulantes de testosterona. Esta condição pode apresentar sintomas que se sobrepõem aos de transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão e fadiga crônica.

Além de ser imperativa no desenvolvimento e funcionabilidade do sistema reprodutor e das características sexuais masculinas, a testosterona também é fundamental para o funcionamento cerebral, sendo sintetizada e metabolizada em áreas cerebrais como o córtex, a amígdala e o hipocampo – regiões envolvidas na regulação das emoções e do humor (SMITH, *et al.*, 2017).

Portanto, flutuações nos níveis de testosterona podem influenciar o humor por meio de ações que variam desde efeitos rápidos, como a interação com receptores de membrana, até efeitos mais lentos envolvendo interações genômicas em receptores nucleares.

Dessa forma, a testosterona também é, notavelmente, um hormônio regulador de liberação de neurotransmissores como a serotonina. Diversos estudos, tanto longitudinais quanto transversais consistentemente mostram que homens com testosterona reduzida, tendem a apresentar maiores índices de depressão em comparação com aqueles que possuem níveis normais do hormônio (SMITH, *et al.*, 2017).

Nesse contexto, é essencial entender o hipogonadismo e a deficiência de testosterona não apenas como problemas médicos isolados e específicos, mas também como influências

substanciais na qualidade de vida e na saúde mental dos homens afetados.

Diagnóstico do Hipogonadismo

O diagnóstico do hipogonadismo requer uma avaliação metódica, tanto clínica quanto laboratorial, para confirmar a deficiência de testosterona e identificar a etiologia subjacente, seja ela primária ou secundária. O processo diagnóstico exige uma combinação da anamnese detalhada, exame físico, testes bioquímicos e até exames de imagem.

A avaliação inicial deve focar na identificação de sinais e sintomas específicos relacionados à deficiência androgênica, tais como redução da libido, disfunção erétil, infertilidade, alterações de distribuição de pelos corporais, catabolismo musculoesquelético, ganho de gordura corporal, fadiga e alterações no humor. A presença destes sintomas, especialmente em combinação, pode indicar um possível hipogonadismo.

Ademais, o diagnóstico laboratorial do hipogonadismo envolve a medição dos níveis séricos de testosterona. Recomenda-se a coleta de amostras de testosterona total no período matutino, devido à variação diurna dos níveis hormonais. Em casos em que os resultados sejam inconclusivos, pode ser necessário repetir o teste ou realizar avaliações adicionais de testosterona livre e biodisponível para uma análise mais precisa (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Destaca-se que a dosagem sérica de testosterona pode ser realizada de forma total, livre e biodisponível.

A testosterona total quantifica a totalidade deste hormônio presente no sangue. Isso inclui tanto a testosterona que está ligada a proteínas transportadoras, quanto a testosterona livre (que não está ligada às proteínas). A testosterona total é útil para fornecer uma visão geral

dos níveis de testosterona, mas pode não refletir precisamente a quantidade de hormônio ativamente disponível para realizar os efeitos endócrinos.

Por sua vez, a testosterona livre, refere-se à fração de testosterona que não está ligada a qualquer proteína transportadora no sangue, seja a SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), que possui forte afinidade pela testosterona, ou pela albumina, que possui menor afinidade em relação à SHBG. A dosagem de testosterona livre é particularmente importante porque ela pode fornecer uma avaliação mais precisa da função androgênica, especialmente em condições em que as proteínas transportadoras estão alteradas, como em doenças hepáticas.

Por fim, a testosterona biodisponível é a fração do hormônio que inclui a testosterona livre e a testosterona ligada à albumina, ou seja, com maior facilidade de dissociação, visto que a testosterona ligada à albumina pode se dissociar facilmente e se tornar disponível para os tecidos, similar à testosterona livre. Portanto, a testosterona biodisponível é considerada uma medida mais representativa do hormônio que está efetivamente disponível para ação celular.

Importante ainda distinguir se a causa do hipogonadismo é primária ou secundária, a fim de garantir a melhor conduta e investigação do caso. Isso pode ser realizado mediante a dosagem da concentração de gonadotrofinas (LH e FSH). No hipogonadismo primário, ou hipogonadismo hipergonadotrófico, ocorre uma elevação dos níveis de LH e FSH devido à falha testicular em responder à estimulação hormonal das gonadotrofinas para a produção de testosterona. Essa insuficiência na síntese de testosterona impede o mecanismo de *feedback* negativo, que normalmente reduziria a produção de LH e FSH pela hipófise, levando a um aumento continuado desses hormônios. Já no hipogonadismo secundário, os níveis de LH e FSH estão

inapropriadamente normais ou baixos, indicando uma disfunção no eixo hipotálamo-hipofisário, por isso sendo chamados de hipogonadismo hipogonadotrófico (WONG *et al.*, 2017).

Em alguns casos, podem ser necessários exames adicionais, como a realização de ressonância nuclear magnética para avaliação da região hipotalâmica e hipofisária, especialmente na suspeita de hipogonadismo secundário devido a tumores ou outras lesões estruturais (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Além disso, medicamentos e deficiências nutricionais, que podem suprimir temporariamente a produção de testosterona, devem ser excluídos antes de confirmar o diagnóstico de hipogonadismo, por esse motivo é essencial a boa elaboração de uma anamnese.

Uma vez confirmado o diagnóstico de hipogonadismo, é essencial iniciar o monitoramento regular dos níveis hormonais e ajustar o tratamento conforme necessário para assegurar a manutenção dos níveis de testosterona dentro de um espectro fisiológico normal e mitigar os riscos associados a longo prazo.

Tratamento e Manejo

O manejo terapêutico do hipogonadismo masculino geralmente inclui a terapia de reposição de testosterona (TRT) para mitigar os sintomas da deficiência androgênica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, essa abordagem necessita de uma monitorização cuidadosa devido aos possíveis efeitos adversos e colaterais. Ressalta-se que o objetivo da TRT é a restauração dos níveis considerados fisiológicos deste hormônio, devendo ser criteriosamente acompanhado para evitar acúmulo e consequentemente, níveis séricos supra fisiológicos, que podem ser prejudiciais ao paciente.

A TRT é uma escolha de tratamento do hipogonadismo masculino. Ela busca aumentar

os níveis séricos de testosterona e restaurar as funções dependentes de andrógenos, a fim de melhorar função sexual, restaurando a libido e melhorando a função erétil, aumento de massa e força muscular, aumento da densidade mineral óssea, melhora do humor e motivação, bem como restauração de parâmetros hematológicos como hematócrito e hemoglobina (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020). Apesar dos benefícios, a TRT apresenta efeitos colaterais significativos, incluindo a subfertilidade, devido à supressão da produção endógena de testosterona pelo feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HUIJBEN *et al.*, 2021).

Existem diversas formas de administração de testosterona:

Injeções intramusculares: o cipionato de testosterona (100 a 250mg) pode ser administrado a cada uma a duas semanas. O undecanoato de testosterona é uma opção de ação prolongada, com maior meia-vida em decorrência do tamanho do éster associado, administrada inicialmente com uma dose de 750 mg, seguida por doses a cada 10 semanas (MATSUMOTO & ANAWALT, 2020; MELMED *et al.*, 2020).

Gel transdérmico: aplicado diariamente, o gel de testosterona permite absorção gradual e manutenção dos níveis séricos dentro da faixa normal (BHASIN, *et al.* 2010).

Adesivos transdérmicos: adesivos aplicados diariamente sobre a pele também são uma opção, fornecendo liberação contínua de testosterona (BHASIN, *et al.* 2010).

A eficácia e segurança da TRT exigem monitoramento regular. Recomenda-se avaliação periódica do paciente. Os níveis de testosterona devem ser monitorados para assegurar que se mantenham em níveis fisiológicos. O hematócrito também deve ser verificado periodicamente, especialmente se houver histórico de trombose e aterosclerose.

Uma outra abordagem de tratamento se baseia na utilização do citrato de clomifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM). O clomifeno bloqueia seletivamente os receptores de estrogênio no hipotálamo, induzindo uma elevação na liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), que por sua vez estimula a adeno-hipófise a secretar LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante). O aumento de LH estimula os testículos a produzir testosterona, enquanto o FSH estimula a espermatogênese (HUIJBEN *et al.*, 2021).

Uma meta-análise envolvendo 19 estudos e 1.642 pacientes demonstrou que o tratamento com clomifeno aumenta significativamente os níveis de testosterona total e livre, além de melhorar sintomas clínicos como disfunção erétil e baixa libido. Os efeitos adversos foram raros e geralmente leves, afetando menos de 10% dos pacientes (HUIJBEN *et al.*, 2021).

O manejo do hipogonadismo masculino deve ser individualizado e baseado em evidências, considerando a etiologia e as comorbidades do paciente. A TRT permanece uma opção terapêutica principal, mas deve ser administrada com cautela. Alternativas como o citrato de clomifeno podem ser úteis em pacientes que não desejam realizar reposição hormonal ou que tenham qualquer contraindicação ao uso de esteroides androgênicos. Destarte, a escolha do tratamento deve buscar maximizar os benefícios terapêuticos enquanto minimiza os riscos associados.

Por fim, importante destacar que existem terapias alternativas que também mostram eficácia, especialmente em pacientes com hipogonadismo associado à obesidade, nos quais o simples tratamento da doença de base tem a capacidade de reestabelecer o equilíbrio hormonal e seus efeitos.

CONCLUSÃO

A análise apresentada neste capítulo sobre o hipogonadismo masculino enfatiza a complexidade desta disfunção endocrinológica, que afeta não somente a capacidade reprodutiva, mas também a saúde física e mental dos homens. A presente revisão da literatura elaborada, aponta que a adequada administração da terapia de reposição hormonal pode aliviar muitos dos sintomas causados pela insuficiência de andrógenos. No entanto, é essencial adaptar o tratamento às necessidades individuais de cada paciente, levando em conta suas condições de saúde concomitantes e possíveis efeitos colaterais, mantendo sempre um acompanhamento médico próximo ao paciente.

Este trabalho também destaca a importância de um diagnóstico rigoroso e de intervenções terapêuticas personalizadas, reforçando a necessidade de pesquisas contínuas para aprimorar as práticas de tratamento.

Estudos futuros devem aprofundar o entendimento sobre a relação entre o hipogonadismo e outras desordens crônicas, especialmente a obesidade, à luz da perspectiva de aumento da incidência e prevalência nas próximas décadas, a fim de desenvolver métodos de tratamento mais eficazes e menos danosos.

Além disso, investigações sobre alternativas terapêuticas, como os moduladores seletivos de receptores de estrogênio, podem oferecer opções mais seguras e eficientes, minimizando riscos e efeitos adversos. Assim, este capítulo não só consolida o conhecimento existente, mas também estabelece uma base sólida para pesquisas futuras que são fundamentais para evoluir no manejo do hipogonadismo masculino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHASIN, SHALINDER *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 95, p. 2536-59, 2010. doi: 10.1210/jc.2009-2354. Erratum in: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 106, p. e2848, 2021.

DI NISIO, ANDREA *et al.* Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *International Journal of Obesity*. v. 44, p. 1617-1625, 2020. doi: 10.1038/s41366-020-0568-9

GENCHI, VALENTINA A. *et al.* Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 23, p. 8194, 2022. doi: 10.3390/ijms23158194.

HARMAN, S. MITCHELL *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. v. 86, p. 724-31, 2001. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219.

HUIJBEN, MANOU *et al.* Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. v. 10, p. 451-469, 2022. doi: 10.1111/andr.13146.

JUNQUEIRA, LUIS CARLOS U.; CARNEIRO, JOSÉ. *Histologia Básica: Texto e Atlas*. 14ª edição. Grupo GEN, 2023.

MATSUMOTO, ALVIN M.; ANAWALT, BRADLEY D. Testicular Disorders. In: MELMED, S.; AUCHUS, RICHARD J.; GOLDFINE, ALLISON B.; KOENIG, RONALD J.; ROSEN, CLIFFORD J., editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14ª edição Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 668-775.

SMITH, JUSTIN B. *et al.* Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews*. v. 6, p. 69-76, 2018. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.08.007.

THIRUMALAI, ARTHI Epidemiology of Male Hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 51, p. 1-27, 2022. doi: 10.1016/j.ecl.2021.11.016.

WONG, NICHOLAS *et al.* Hypogonadism in the HIV-Infected Man. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. v. 9, p. 104-116, 2017. doi: 10.1007/s40506-017-0110-3.

Capítulo 13

AUTOANTICORPOS E DOENÇAS ENDOCRINOLÓGICAS: UMA PERSPECTIVA IMUNOLÓGICA

PEDRO AUGUSTO CARACCILO LAGANARO¹
GIOVANNA BICUDO FERREIRA¹
ADRIANA MAIA FERNANDES¹
LINDA NIZAR ELIAS¹
EDUARDO CHAGAS TRIPODO¹
THOMAS DEL MONACO REZENDE OLIVEIRA CARDOSO¹
BEATRIZ MITSUIUQUI JOÃO¹
HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente - Graduando em Medicina pela Universidade Santo Amaro

²Docente – Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Santo Amaro

Palavras-chave: Autoanticorpos; Autoimunidade Endocrinológica; Doenças Autoimunes

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o estudo interdisciplinar entre endocrinologia e imunologia tem revelado conexões profundas e complexas, particularmente no tocante à autoimunidade e sua influência nas doenças endocrinológicas (AVRAMEAS, 2013). Esta abordagem tem permitido não só uma melhor compreensão da fisiopatologia destas doenças, mas também avanços significativos no diagnóstico e manejo clínico dos pacientes. A identificação e o estudo de autoanticorpos e demais moléculas relacionadas ao sistema imunológico, têm sido fundamentais para entender a fisiopatologia de diversas doenças endócrinas. Os autoanticorpos, que agredem os próprios tecidos do organismo, desempenham um papel crucial em doenças como a tireoidite de Hashimoto, a doença de Graves, o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a doença de Addison, impactando profundamente as funções dessas glândulas (SCHOTT *et al.*, 2005).

É notório, todavia, que o sistema imunológico é essencial para a defesa do organismo contra patógenos e células neoplásicas, sendo um importante agente regulador da homeostase. No entanto, este sistema pode falhar em seu propósito ao direcionar suas respostas em face dos próprios tecidos, o que se conceitua como a autoimunidade. Este fenômeno ocorre devido à quebra na tolerância imunológica, resultando na produção de autoanticorpos que atacam componentes celulares normais (AVRAMEAS, 2013). Tais disfunções são particularmente evidentes em doenças endócrinas autoimunes, onde autoanticorpos específicos se associam à destruição ou disfunção glandular (SCHOTT *et al.*, 2005).

A tireoidite de Hashimoto, por exemplo, é caracterizada pela presença de autoanticorpos que destroem a glândula tireoide, levando ao hipotireoidismo. Já na doença de Graves, autoan-

ticorpos estimulam o receptor de TSH, resultando em hipertireoidismo (CATUREGLI *et al.*, 2014). No DM1, autoanticorpos atacam as células beta do pâncreas, culminando em deficiência de insulina (BREZAR, *et al.*, 2011). Na doença de Addison, a destruição progressiva do córtex adrenal por linfócitos T infiltrativos e autoanticorpos compromete a síntese de corticosteróides e mineralocorticoides, essenciais para a homeostase (SAVERINO, 2020).

Além disso, a resposta imunológica em doenças autoimunes endócrinas é mediada por diversos componentes do sistema imunológico, incluindo citocinas e quimiocinas. Por exemplo, as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, induzidas pelo interferon-gama (IFN- γ), desempenham um papel crucial na patogênese de várias doenças autoimunes endócrinas, como a tireoidite autoimune e a doença de Graves. Estas quimiocinas são responsáveis por recrutar células T autorreativas para os tecidos alvo, perpetuando a inflamação e a destruição tecidual (FALLAH *et al.*, 2020).

O diagnóstico dessas condições envolve a identificação clínica e laboratorial dos autoanticorpos, utilizando métodos específicos que permitem não apenas confirmar a doença, mas também monitorar sua progressão e a eficácia do tratamento. O tratamento dessas doenças, geralmente, inclui a reposição hormonal e, em alguns casos, imunossupressores para controlar a produção de autoanticorpos. A resposta ao tratamento e o prognóstico variam, mas com acompanhamento adequado, os pacientes podem alcançar uma boa qualidade de vida.

Este capítulo, portanto, pretende explorar a fisiopatologia dos autoanticorpos nas doenças endócrinas, oferecendo uma visão detalhada dos mecanismos imunológicos envolvidos e destacando a importância do diagnóstico precoce e do manejo clínico adequado.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de abril a junho de 2024, utilizando-se de bibliografia médica, como *textbooks* e artigos científicos provenientes de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: “autoanticorpos”; “autoimunidade endocrinológica”; doenças autoimunes”. Desta busca foram encontrados artigos referentes à autoanticorpos e doenças endocrinológicas: uma perspectiva imunológica, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados nos últimos cinco anos que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise, revisão de literatura e revisão narrativa disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordaram diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção o livro usado e os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando o diagnóstico, a fisiopatologia e a etiopatogenia das doenças autoimunes endócrinas, como Diabetes Mellitus Tipo I, Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto e Doença de Addison.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diabetes Mellitus Tipo I

O Diabetes Mellitus 1(DM1) pode ser antecedido pela presença de ilhotas de autoanticorpos, úteis como biomarcadores para fatores de risco para a doença. Tanto para Ghalwash (2023) como HOLT (2024), estes fortes biomarcadores, quando ocorre o desenvolvimento

do primeiro autoanticorpo (autoanticorpo de células β contra insulina (IAA) ou GAD65 (GADA)) e consequentemente a formação dos outros três (IA-2, ZnT8, ou GADA/IAA), isso implicará na confirmação do DM1. Além disso, ao terem o diagnóstico confirmatório da doença isso ajudará em maior êxito no auxílio da prevenção de um potencial quadro de cetoacidose. (GHALWASH *et al*, 2023). Ademais, existem estudos que referem que desde o nascimento, o IAA é a primeira ilhota de autoanticorpos que é identificada. (WINTER; PITTMANN; JIALAL, 2022). E na mesma mão de direção para HOLT, raramente, o primeiro autoanticorpo é direcionado contra IA-2 (IA-2A) ou ZnT8 (ZnT8A). Contudo, a aparição dos autoanticorpos pode variar com a idade, sendo pelo menos a partir dos 10 anos que pode-se prever do paciente possuir DM1 (GHALWASH *et al*, 2023).

No estudo demonstrando por KWON (2022), pacientes com maiores propensões genéticas de desenvolverem DM1 tinham diferentes padrões de instalação na autoimunidade das ilhas, sendo: autoanticorpos de insulina (IAA), anticorpos contra GAD65 (GADA) e anticorpos contra antígenos 2 (IA-2A) Para KAWASAKI (2022), o local e função dos autoanticorpos contra os autoanticorpos anti ilhotas, podem ser:

- a) Insulina: hormônio peptídico localizado nas células B pancreáticas, que possui a função de ajustar o nível de glicose no sangue, além de induzir um reservatório de glicose no fígado, músculos e tecido adiposo.
- b) GAD65 e GAD67: atuam como enzimas catalases, que estão na reação de descarboxilação, visando a produção do neurotransmissor ácido aminobutírico em L-glutamato, ambos presentes no SNC e ilhotas pancreáticas e, nas células B, estão localizados em vesículas semelhantes às simpáticas e no citosol.

c) IA2 e IA2- β : glicoproteína transmembrana da proteína tirosina fosfatase, expressa em membranas granulares nas células β , além de ambos os polipeptídeos regularem a secreção dos grânulos secretores de insulina e crescimento das células β .

d) ZnT8 (ZnT8A): membro da família dos transportadores de zinco, está especificamente localizado na membrana granular secretora de insulina das células β pancreáticas e consiste em 369 aminoácidos. Sendo responsável pelo transporte do influxo de zinco no citoplasma para os grânulos de insulina, facilitando a formação do hexâmero de insulina. Os íons de zinco transportador para a cavidade granular secretora de insulina pelo ZnT8 são usados para estabilizar os hexâmeros de insulina, e os íons de zinco ejetados para fora das células durante a secreção de insulina têm um efeito autócrino nas células β ou, alternativamente, exercem uma ação parácrina nas células α .

Tireoidite de Hashimoto

Em se tratando de doenças tireoidianas sabe-se que a de maior prevalência dentre elas é o hipotireoidismo, apresentando como etiologia principal a Tireoidite de Hashimoto (TH) - doença autoimune crônica em que há ataque à glândula com consequente inflamação, destruição e posterior fibrose tecidual, acarretando redução e perda de função; o quadro pode ser caracterizado também como uma tireoidopatia linfocitária (BINGHUI *et al.*, 2022).

Para que ocorra o desenvolvimento e instalação da TH estão envolvidos inúmeros fatores como a susceptibilidade genética, aspecto ambientais, sistema imune, biodisponibilidade de micronutrientes como selênio e vitamina D, presença de demais condições autoimunes, todos eles impactando no curso da doença. Ao se tratar do aspecto genético temos que os principais genes envolvidos são os HLA-DR3; PTPN22; CD40; FOXP3; CTLA-4; e IL-2R α ;

contudo, apesar da susceptibilidade do indivíduo, as questões ambientais têm papel importante por exemplo, ao atuarem como potenciais desencadeantes e indutores do ataque linfocitário inicial (VARGAS-URICOECHEA, 2023).

Quando é considerado o acometimento do sistema imune do indivíduo identifica-se um quadro não somente imunomediado mas também autoimune, em que os auto anticorpos detectados contra a glândula são os responsáveis pela sinalização celular posteriormente encarregada da destruição do parênquima tireoidiano (KHAN *et al.*, 2015). A TH é uma doença mediada majoritariamente por linfócitos T, em que LTCD4+ e LTCD8+, junto a macrófagos, infiltram a tireoide e destroem suas células, levando ao início de um processo fibrótico e redução da síntese hormonal. Contudo, apesar do ataque à glândula realizado pelas células T há um papel imprescindível da imunidade humoral mediada por células B, visto que as mesmas estão envolvidas na síntese de auto anticorpos e citocinas inflamatórias, bem como atuando também como apresentadoras de auto antígenos.

Dessa forma, pode-se afirmar que os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da doença envolvem tanto uma citotoxicidade mediada por linfócitos T, quanto auto anticorpos e receptores de morte celular (KRISTENSEN *et al.*, 2016).

O cenário inflamatório e o aumento do número de apoptose ocorrendo são diretamente proporcionais aos níveis de auto anticorpos circulantes no organismo do indivíduo acometido, sendo os principais: auto anticorpo anti tireoperoxidase (TPO) e auto anticorpo anti tireoglobulina (Tg). Ademais, sabe-se que a Tg é o antígeno mais abundante detectado no tecido tireoidiano, bem como a TPO também pode ser classificada como um notório antígeno tireoidiano, fazendo com que ocorra direcionamento de uma resposta tanto humoral quanto celular à

glândula, intensificando a inflamação e o ataque (BOGUSLAWSKA *et al.*, 2022).

Uma vez iniciada a cascata inflamatória envolvendo todos os mecanismos citados, as citocinas inflamatórias derivadas dos infiltrados linfocitários irão desempenhar papel importante ao estimular as próprias células tireoidianas a secretar ainda mais citocinas pró-inflamatórias, consequentemente perpetuando e amplificando a resposta autoimune já instalada. Dentre as principais citocinas envolvidas foram detectadas em maiores níveis a IL-17 secretada pelas células Th17, além da caspase 1, IL-18, IL-22, TNF gama e fator alfa de necrose tecidual (WEETMAN, 2020).

Em suma, a TH é uma condição clínica decorrente da combinação entre uma susceptibilidade genética, a fatores ambientais e a epigenética; fortificando ainda mais a grande complexidade dos diversos mecanismos imunes envolvidos, além da necessidade de ainda mais estudos a fim de compreender os mecanismos até então não elucidados (BOGUSLAWSKA *et al.*, 2022).

Doença de Graves

Sendo a causa mais comum de hipertireoidismo, a Doença de Graves (DG) é uma doença autoimune que acomete a glândula tireoide e caracteriza-se pela perda imunológica e consequente produção de autoanticorpos contra o receptor de TSH (TRAb), os quais causam o aumento da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, como tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), fazendo com que a tireoide desacople do sistema hipofisário (LEE & PEAR, 2023). Possui uma maior prevalência em mulheres, sendo o pico de maior incidência entre 30-50 anos (EHLERS *et al.*, 2019).

Sua etiopatogenia permanece ainda pouco estabelecida. Porém, há estudos que mostram uma susceptibilidade genética, está ligada a alguns genes, sendo eles, o (HLA), CD40,

CTLA-4, PTPN22 e os específicos da tireoide e TSHR (MOOIJ *et al.*, 2022; EHLERS *et al.*, 2019).

O antígeno leucocitário humano (HLA) possui genes envolvidos na resposta imune, esse complexo localiza-se no cromossomo 6 e possui três classes, sendo elas: Classe I, os genes estão expressos na grande maioria das células (HLA-A, -B e -C); a Classe II, em que há genes envolvidos em leucócitos e imunocompetentes (HLA-FR) e a Classe III, que há o envolvimento na resposta imune, porém também possui relação com as proteínas não imunes. A relação entre a HLA e a DG é expressa pela associação da Classe I HLA-B8, mas também pela Classe II, devido ao DRB1, DQA1*0501, DQB*03 e DQB1*0, sendo esta com maior risco de desenvolver a doença (EHLERS *et al.*, 2019).

O cluster de Gene de Diferenciação 40 (CD40) é uma molécula de superfície presente no fator de necrose tumoral (TNFR) e sua relação com a DG é devido a uma expressão nas células epiteliais da tireoide (VARGAS-URICOECHEA, 2023).

O gene do fator 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) possui função de controlar uma resposta negativa do sistema imune, sendo expressa em células T citotóxicas e T reguladoras, essa associação pode ser considerada fator de risco para o desenvolvimento da DG, assim como, a proteína tirosina fosfatase (PTPN22), inibe a ativação das células T (VARGAS-URICOECHEA, 2023).

Por fim, podemos citar o TSHR, anticorpo contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide, este possui um papel de suma importância no desenvolvimento da Doença de Graves, devido a dois mecanismos que alteram a tolerâncias periférica e central, o primeiro está associado a um *splicing* alternativo e a geração de um TSHR solúvel e o segundo devido a uma modulação da expressão do TSHR no timo.

Como a ligação entre o TSHR e o TSH, ativa diversas vias de sinalização que controlam a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, quando há a presença do TRAb, há um efeito de estimulação constante mimetizando o TSH e, em consequência desse fato, ocorre continuamente a secreção dos hormônios resultando no hipertireoidismo (EHLERS *et al.*, 2019; VARGAS-URICOECHEA, 2023).

Ainda há estudos que falam que, além da susceptibilidade imunológica, há o envolvimento de fatores ambientais, como, o consumo de cigarros, infecções, estresse, microbiota intestinal, sendo resultado dessa interação genética e ambiental, o aumento do risco para o desenvolvimento da DG (MOOIJ *et al.*, 2022).

Doença de Addison

A Doença de Addison é caracterizada como insuficiência adrenal primária, relacionada à deficiência da própria glândula de produzir glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios. Essa patologia apresenta as mais variadas etiologias como processos infecciosos, uso de medicamentos e distúrbios genéticos, no entanto, a autoimunidade é a causa mais frequente, principalmente nos países desenvolvidos (VILAR, 2020).

O principal autoantígeno adrenal é a enzima 21-hidroxilase que participa do processo de esteroidogênese adrenal, sendo assim, os autoanticorpos anti-21-hidroxilase são os mais envolvidos na fisiopatologia da Doença de Addison autoimune. Outros autoanticorpos relacionados são: anti-17-hidroxilase e anti-P450_{scc}, ambos também associados a antígenos de enzimas que participam da esteroidogênese (SAVERINO & FALORNI, 2020).

No entanto, para compreender a ação desses autoanticorpos para o desenvolvimento da doença, é necessário conhecer os mecanismos moleculares e genéticos envolvidos na suscetibilidade à autoimunidade. Assim, vários estudos

demonstram que moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC), como DQA1*0501-DQB1*0201 e DQA1*0301-DQB1*0302, estão intrinsecamente relacionadas ao desenvolvimento da adrenalite autoimune. Por outro lado, também foi demonstrado que alguns desses complexos, como o DRB1*040, são fatores protetores para a doença autoimune (SAVERINO & FALORNI, 2020).

Já no que concerne aos genes, vários polimorfismos (variações genéticas) estão associados ao surgimento dos autoanticorpos na insuficiência adrenal primária autoimune:

- a) A classe I do MHC, também chamada de MIC, tem seus genes divididos em MICA e MICB. O grupo MICA desencadeia reações como citotoxicidade, secreção de citocinas e proliferação celular e um polimorfismo desse gene, denominado MICA5.1 está relacionado à doença em questão.
- b) CIITA é um gene que controla a expressão do receptor HLA-II, responsável pela apresentação de antígenos. Assim, uma variação fenotípica desse gene, chamada MHC2TA, apresentou associação a adrenalite autoimune.
- c) O CTLA-4 é um coestimulador que se liga aos receptores B7.1/B7.2 presentes nas células apresentadoras de antígenos e envia um sinal inibitório a ativação das células T e a presença de uma variação desse gene foi confirmada na Doença de Addison.
- d) Além desses, vários outros polimorfismos foram encontrados em genes como: receptor de vitamina D, CYP27B1 (enzima que participa do metabolismo da vitamina D), PTPN22 (gene responsável pela codificação da tirosina fosfatase de linfócitos), PD-L1 (ligante de morte programada) e fator nuclear de células T ativadas.

Portanto, esses mecanismos desencadeiam a destruição do córtex adrenal mediada pela

ação citotóxica de linfócitos T associada à participação de células dendríticas e macrófagos e a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (HAHNER, et. al., 2021).

Dessa forma, os autoanticorpos produzidos a partir dessas modificações, principalmente o anti-21-hidroxilase, que são predominantemente IgG1, tornam-se essenciais para o diagnóstico da Adrenalite Autoimune, uma vez que estão presentes em 95% dos pacientes portadores dessa doença (SAVERINO & FALORNI, 2020; VILAR, 2020).

CONCLUSÃO

O capítulo teve como intuito relacionar como os autoanticorpos podem estar relacionados às doenças endocrinológicas, como Diabetes Mellitus 1, Tireoidite de Hashimoto, Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto e Doença de Addison.

O Diabetes Mellitus 1 possui a formação de autoanticorpos de maneira precoce, devido a presença de ilhotas de autoanticorpos, úteis como biomarcadores, que são, principalmente IAA ou GAD65 (GADA), IA-2 e Zn. Todos eles possuem funções distintas, como atuação nas enzimas catalases (GAD65), e regulação na secreção de grânulos secretores de insulina e posterior crescimento de células β (IA-2 e IA-2 β) e no influxo de zinco no citoplasma para os grânulos (ZnT8).

A Tireoidite de Hashimoto (TH) possui mediação de LTCD4+ e LTCD8+ que se juntam a macrófagos e iniciam o processo imunológico e, nesse processo, por mais que um ataque esteja acontecendo, mediado por células T, o papel humoral desempenhado pelas células B é

fundamental, visto que são responsáveis pela produção de autoanticorpos, como anti tireoperoxidase(TPO) e autoanticorpo anti tireoglobulina (Tg) e citocinas inflamatórias, como a IL-17, caspase 1, IL-18, IL-22 TNF gama e fator alfa de necrose tecidual, além de atuação como apresentadoras de auto antígenos. A reação imunológica gera apoptose, que é proporcional aos níveis de autoanticorpos.

Em relação à Doença de Graves, ocorre a produção de autoanticorpos contra o receptor de TSH (TRAb), que, por consequência, leva ao aumento dos hormônios T3 e T4. O antígeno leucocitário humano (HLA) relaciona-se com a DG na associação das Classe I HLA-B8 e Classe II por conta do DRB1, DQA1*0501, DBQ*03 e DQB1*0, sendo esta classe com maior risco de desenvolvimento da doença. O Cluster do Gene de Diferenciação 40 (CD40) está diretamente relacionado ao TNFR (fator de necrose tumoral) e se relaciona a DG por conta de uma expressão nas células epiteliais da tireoide.

Por fim, a Doença de Addison possui como principal autoantígeno adrenal a enzima 21- hidroxilase, relacionada a esteroideogênese adrenal e, por conseguinte, os autoanticorpos anti-21-hidroxilase, que está presente em 95% dos acometidos pela enfermidade, além de outros autoanticorpos podem ser citados como o anti-17- hidroxilase e anti-P450scc. O polimorfismo está associado ao surgimento dos autoanticorpos na insuficiência adrenal primária autoimune, como na classe I do MHC, que no grupo MICA possui o gene MICA5.1 e no gene CI-ITA, que possui a variação fenotípica MHC2TA, que apresenta relação com a condição Adrenalite autoimune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVRAMEAS STRATIS, SELMI CARLO. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Journal of autoimmunity*. v. 41, p.46-49, 2013; doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.006.
- BINGHUI JIN, SHUANG WANG, ZHE FAN. Pathogenesis Markers of Hashimoto's Disease—A Mini Review. *Frontiers in Bioscience. (Landmark Ed)* vol 27, p.297, 2022. doi.org/10.31083/j.fbl2710297.
- BOGUSŁAWSKA J, GODLEWSKA M, GAJDA E, PIEKIELKO-WITKOWSKA A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *European Thyroid Journal*, v. 11, p.21-24.,2022; doi: 10.1530/ETJ-21-0024.
- BREZAR V, CAREL JC, BOITARD C, MALLONE R. Beyond the hormone: insulin as an autoimmune target in type 1 diabetes. *Endocrine Review*, v. 32, p. 623-69,2011. doi: 10.1210/er.2011-0010.
- CATUREGLI P, DE REMIGIS A, ROSE NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, v. 13, p.391-7,2014; doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
- EHLERS M. *et al.* Graves, disease in clinical perspective. *Frontiers In. Bioscience (Landmark Ed)* v.24, p.33–45, 2019; doi.org/10.2741/4708.
- FALLAHI P, FERRARI SM, RAGUSA F, RUFFILLI I, ELIA G, PAPARO SR, ANTONELLI A. Th1 Chemokines in Autoimmune Endocrine Disorders.The *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, 2020. doi: 10.1210/clinem/dgz289.
- GHALWASH M, ANAND V, LOU O, MARTIN F, REWERS M, ZIEGLER AG, TOPPARI J, HAGOPIAN WA, VEIJOLA R; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. vol 7, p.261-268.2023. doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
- HAHNER S, ROSS RJ, ARLT W, BANCOS I, BURGER-STRITT S, TORPY DJ, HUSEBYE ES, QUINKLER M. Adrenal insufficiency. *Nature Reviews Diseases Primers*, v. 7, p.19, 2021. doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7.
- HOLT, R.Textbook of Diabetes 6th. United Kingdom. Wiley Blackwell, 2024.
- KHAN FA, AL-JAMEIL N, KHAN MF, AL-RASHID M, TABASSUM H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* v. 8, p. 6677-81, 2015.
- KRISTENSEN B. REGULATORY B AND T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls, v. 63, 2016.
- KWON BC, ACHENBACH P, ANAND V, FROHNERT BI, HAGOPIAN W, HU J, KOSKI E, LERNMARK Å, LOU O, MARTIN F, NG K, TOPPARI J, VEIJOLA R. Islet Autoantibody Levels Differentiate Progression Trajectories in Individuals With Presymptomatic Type 1 Diabetes. *American Diabetes Association*, v. 71, p.2632-2641.2022. doi: 10.2337/db22-0360.
- LEE Y. S. & PEARCE N. E. Hyperthyroidism: A Review. *Journal of the American Medical Association*, v. 15, p. 1-12, 2023.
- MOOIJ, CHRISTIAAN F. *et al.* Pean Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European Thyroid Journal*. v. 1, p. 1-17, 2022.
- SCHOTT M, SCHERBAUM WA, MORGENTHALER NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 16, p. 243-248, 2005. doi: 10.1016/j.tem.2005.05.009.
- SAVERINO, SERENA, FALORNI, ALBERTO. Autoimmune Addison 's disease. *Best Practice Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 34, 2020. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
- VARGAS-URICOECHEA, HERNANDO.Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, v. 12, p. 918, 2023.
- VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*.7º edição. São Paulo: Grupo GEN, 2020.
- WEETMAN AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 44, p. 883-890, 2021. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1.
- WINTER WILLIAM E, PITTMAN DAVID L, JIALAL I. Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, v. 7,1, p.197-205, 2022. doi: 10.1093/jalm/jfab113.

Capítulo 14

DIABETES MELLITUS TIPO 1

THOMAS DEL MONACO REZENDE OLIVEIRA CARDOSO ¹

FLÁVIA BARROS VIEIRA LIMA¹

SOFIA DIAS ARAUJO DAMIN¹

JULIA CARA ORTEGA¹

CAROLINA WASSERSTEIN¹

KAYRA BANDEIRA FELICIO FONSECA DE CAMACHO¹

LARISSA SALOMÃO ESCOBAR¹

ISADORA WESSLER DOS REIS¹

HELENA ATROCH MACHADO²

¹Discente – Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro

²Docente – Departamento de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Santo Amaro

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1; Insulina; Glicemia

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica autoimune crônica que atinge principalmente crianças e adolescentes, representando de 5 a 10% dos casos de diabetes. Fatores genéticos e ambientais desempenham um papel importante, atuando em conjunto para precipitar a doença. Além disso, o histórico familiar de diabetes, exposição a certos alimentos e deficiência de vitamina D também podem contribuir para o desenvolvimento do DM1 (GILLESPIE *et al*, 2006).

Essa condição, é caracterizada pela disfunção das ilhotas de Langerhans no pâncreas, onde processos inflamatórios e autoimunes resultam na destruição das células β , levando a hiperglicemia. Essas células são responsáveis pela produção de insulina, um hormônio vital para o controle da glicose no sangue (GILLESPIE *et al*, 2006). Embora a idade de início dos sintomas seja na infância e adolescência, os sintomas podem acabar se desenvolvendo muito mais tarde, podendo ocorrer em qualquer faixa etária (KATSAROU *et al*, 2017).

A destruição das células β do pâncreas, podem ocorrer de duas maneiras, sendo a primeira pela destruição autoimune (tipo 1A), onde os pacientes apresentam anticorpos contra os componentes das células β do pâncreas, como anti-ilhotas (ICA), anti-insulina (IAA), anti-GAD (anti descarboxilase do ácido glutâmico), anti-tirosinafosfatase IA2 e IA2b e anticorpo anti-transportador do zinco (anti-Znt8), necessitando de um tratamento feito com a administração de insulina. A segunda forma é a idiopática (tipo 1B), na qual a destruição ocorre sem a presença de auto anticorpos, sendo mais rara e geralmente diagnosticada quando os pacientes não respondem bem aos tratamentos convencionais (GILLESPIE *et al*, 2006).

O diagnóstico costuma ser fácil e marcado por um início abrupto dos sintomas sendo possível observar o clássico quadro clínico, que incluem poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. Esses sintomas são indicativos da hiperglicemia resultante da deficiência de insulina. Em crianças pequenas, as primeiras manifestações podem ser enurese noturna e candidíase vaginal. Dessa forma, o perfil clássico de pacientes com diabetes tipo 1 envolve crianças ou adolescentes com quadro abrupto de POLIS, bem como a presença de autoimunidade pessoal ou familiar. Embora o biotipo magro seja comum, é importante observar que a obesidade não exclui o diagnóstico de DM1 (LUÍS *et al*, 2023).

A mortalidade associada às complicações da diabetes tipo 1 é significativa e a incidência crescente desta doença em crianças reforça a necessidade de estratégias terapêuticas para a prevenção. Embora não haja cura, a detecção precoce é fundamental para evitar complicações agudas, como a cetoacidose diabética (GILLESPIE *et al*, 2006). O uso de métodos sensíveis e precisos é essencial para o diagnóstico. O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é o método de referência para se diagnosticar DM1 e, outros métodos, como glicose plasmática em jejum e glico-hemoglobina (HbA1c) também são métodos sensíveis e precisos (LUÍS *et al*, 2023). Essas abordagens permitem intervenções que podem retardar o aparecimento do diabetes e minimizar suas possíveis complicações (GILLESPIE *et al*, 2006).

Este estudo tem como objetivo elucidar a partir de uma revisão de literatura as bases fisiopatológicas e as implicações clínicas do DM1. Assim como, relatar as estratégias terapêuticas para melhora da qualidade de vida dos pacientes. E por fim, descrever as complicações agudas e crônicas ligadas à doença.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido, no período de abril a junho de 2024, na forma de uma revisão de literatura integrativa, realizada a partir da busca de artigos científicos nas plataformas PubMed, BVS, Google Acadêmico e Scielo. Foram utilizados os descritores em inglês “*Diabetes type 1*”, “*Cetoacidosis*” e “*Gluco-corticoïd*” ligados pelo operador Booleano “*And*” aos descritores “*Treatment*” e “*Diagnosis*” para formar os segmentos de pesquisa, a partir dos quais foram selecionados 5 artigos, de acordo com os seguintes critérios de Inclusão: artigos publicados entre 2000 e 2024, na língua Portuguesa ou Inglesa e que abordam o tema proposto pelo capítulo. Já os critérios de exclusão foram: estudos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordam a temática proposta e que não se enquadram nos critérios de inclusão.

Após a seleção do material bibliográfico, foi feita a leitura minuciosa e coleta de dados, para compor os resultados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiologia da diabetes, fisiopatologia da diabetes tipo 1, manifestações clínicas, epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), é uma das doenças crônicas mais comuns na infância, causada pela deficiência de insulina após a destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina em indivíduos geneticamente suscetíveis, junto a fatores ambientais que podem desencadear. A maioria dos diagnósticos é feito na infância, mas ¼ ocorre na vida adulta (UPTODATE, 2024). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupa o 6º lugar do mundo com mais DM, com prevalência de 10,5%, e 3º lugar quando se fala de DM1, com

5-10% do total de casos de DM (ROBERTO, 2024).

O diagnóstico do DM1 é realizado através da dosagem sanguínea da glicemia ou hemoglobina glicosilada (HbA1c). São necessários dois exames alterados com pelo menos 1 dos critérios: glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia aleatória maior ou igual a 200 mg/dl, HbA1c maior ou igual a 6,5% ou glicemia duas horas após teste de tolerância oral à glicose maior ou igual a 200mg/dl. Após diagnosticar a diabetes, o médico pode também realizar a presença de autoanticorpos no sangue para analisar seu fator autoimune (EXPERT, 2004).

Em algumas crianças, o quadro de DM1 pode se iniciar com uma complicação conhecida como cetoacidose diabética. Devido a falta de insulina, as células não receberão a glicose necessária para seu funcionamento, precisando usar os estoques de gordura do corpo como fonte de energia, essa quebra de gordura gera substâncias ácidas chamadas corpos cetônicos. Esse excesso de cetoácido causa uma queda do pH sanguíneo, levando a um choque hipovolêmico, que pode ser fatal. Os sinais e sintomas desse quadro podem variar em: náuseas, vômitos, dor abdominal, confusão mental, prostração, dispneia e coma (COLLETT-SOLBERG, 2001).

Ao longo da história, o tratamento da DM1 tem se baseado no uso de insulina, alimentação adequada e atividade física. No entanto, com os avanços na pesquisa e na tecnologia, novos entendimentos sobre os aspectos psicológicos e sociais da doença emergiram. Hoje, pode-se afirmar que o tratamento mais eficaz combina o uso de insulina junto a monitorização constante e a educação sobre diabetes, abrangendo orientação sobre alimentação, exercícios físicos e apoio tanto para os pacientes quanto para suas famílias (SILVIA JUNIOR, 2023).

Insulina

O tratamento com insulina deve começar imediatamente após o diagnóstico de DM1 por esta ter como objetivo mimetizar a secreção endógena pancreática a fim de controlar a glicemia durante vários períodos do dia, com menor risco de hipoglicemia.

A escolha do tipo de insulina e do regime terapêutico deve basear em diversos fatores, como as indicações específicas de cada tipo de insulina, a idade do paciente, o estágio puberal de Tanner, a rotina diária (incluindo padrões alimentares e horários das atividades), a prática de atividades físicas, e a aceitação do tratamento tanto pelo paciente quanto pela família. (BUTTGEREIT, 2012)

A estratégia de eleição é a terapia basal-bolus, que possui múltiplas aplicações diárias de insulina, ou com a bomba de infusão contínua de insulina. A tabela abaixo (**Tabela 14.1**), consiste nas formulações de insulina disponíveis no Brasil. Na primeira pode ser utilizadas seringas com apresentações de 30, 50 ou 100 U, que permitem mistura da insulina para aplicação única, ou canetas aplicadoras, que são mais práticas e precisas, tendo maior aceitação. Dentre os tipos de insulina, temos (Silvia Junior, 2023):

- Insulinas humanas
 - Insulina regular: é usada para correção de glicemias elevadas ou como insulina pré-prandial com aplicação de 30 minutos antes das refeições por possuir ação rápida, tendo início entre 0,5 a 1 hora após aplicação visando ter seu

pico de ação, o qual demora de 2 a 3 horas, junto a absorção do alimento.

- Insulina intermediária ou NPH: retarda a absorção da insulina após aplicação subcutânea. Esta tem o início de ação de 2-4 horas, com pico de 4 a 10 horas, tendo que ser aplicada 3 vezes ao dia.

Ambas estão disponíveis atualmente no SUS (sistema único de saúde).

- Análogos de insulina: produtos sintéticos obtidos por meio de alterações na estrutura molecular da insulina, desenvolvidos para tornar o tratamento mais semelhante à fisiologia natural da secreção de insulina.

- Ação ultrarrápida (asparto, glulisina, lispro): estas têm início de ação mais rápido e duração mais curta em relação a insulina regular. Por conta disto, pode ser administrada 5 a 15 minutos antes das refeições, para controle de glicemia pós-prandial

- Ação lenta (glargina, detemir): estas tentam imitar a secreção basal de insulina. Comparadas a NPH não possuem picos e tem ação mais prolongada. Além disso, possuem redução da variabilidade glicêmica, promovendo menor risco de hipoglicemias (noturnas).

- Ação ultralenta (glargina 300 e degludeca) devem ser aplicadas uma vez ao dia, de manhã ou de noite, têm duração de até 36 a 42h, levando a uma maior flexibilidade no tratamento.

A partir do gráfico abaixo (**Gráfico 14.1**) observa-se a comparação da duração com cada tipo de insulina.

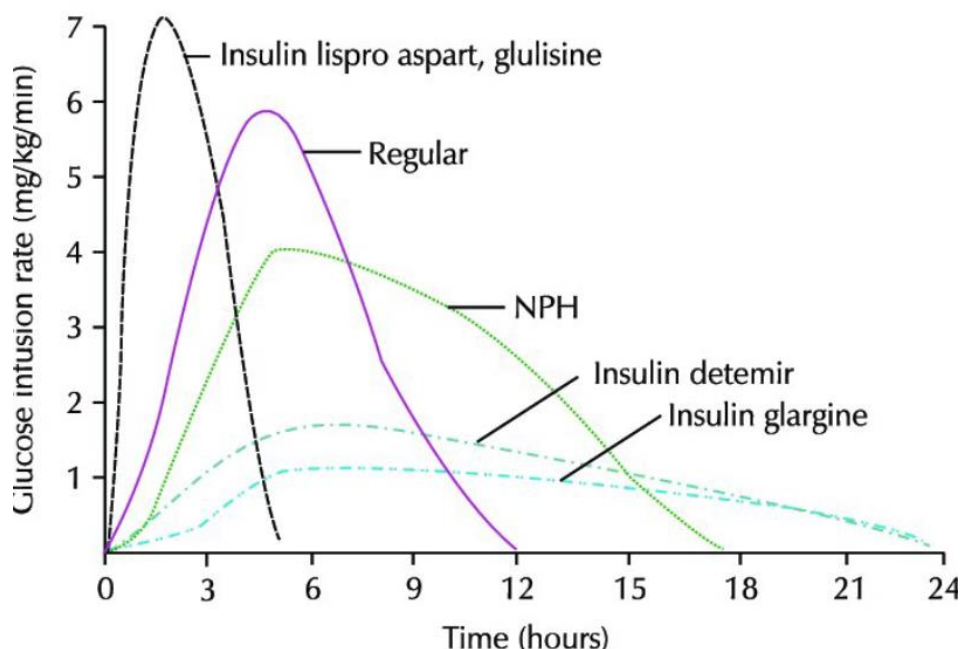
Tabela 14.1 Formulações de insulina disponíveis no Brasil

Tipo	Nome	Início	Pico	Duração
INSULINAS BASAIS				
Insulina intermediária	NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Análogo de ação longa	Glargina U100	2-4 h	-	20-24h

Análogo de ação interme-diária	Detemir	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Análogo de ação ultra-longa	Glargina U300	6 h	-	36 h
	Degludeca	<4 h	-	42 h
INSULINAS PRANDIAIS				
Insulina rápida	Regular (Humulin R/ Nevolin R)	30-60 min	2-3 h	5-8 h
Análogo de ultra-rápida	Asparte (Novorapid)	5-15 min	30 min -2 h	3-5 h
	Lispro (Humalog)			
	Glulisina (Apidra)			
	Fast Aspartate (Fiasp)	2-5 min	1-3 h	5 h
INSULINAS PRÉ-MISTURADAS				
NPH/Regular	70% NPH/30% R(Hu-mulin 70/30)	30min-1 h	3-12 h	10-16 h
NPL/Lispro	75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)	5-15 min	1-4 h	
	50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)			
NPA/Aspart	70% NPA/30% Aspart (NovoMix 70/30)			

Fonte: Silva Júnior WS *et al.*, 2023. **Legenda:** A tabela mostra um resumo das formulações de insulinas disponíveis no Brasil

Gráfico 14.1 Representação gráfica do tempo de ação das insulinas



Fonte: LEE *et al.*, 2011. **Legenda:** Gráfico evidência os perfis de tempo-atividade para formulações das diferentes insulina. (Atualizado em março 2011)

A dose total diária de insulina – DTD – deve ser individualizada mimetizando a secreção fisiológica de insulina, dependendo do tempo de

diagnóstico, idade, peso, estadiamento da puberdade. Geralmente, para pacientes recém-diagnosticados, utiliza-se insulina NPH ou de

ação prolongada numa faixa de 0,3 a 0,5 U/kg/dia, com ajustes diários de 10-20% baseados nas leituras de glicemia capilar. Para refeições e correção de hiperglicemias, adiciona-se insulina de ação rápida ou ultrarrápida. Durante a fase de remissão parcial conhecida como “lua de mel”, a dosagem é inferior a 0,5 U/kg/dia; em crianças pré-púberes, varia entre 0,7 a 1,0 U/kg/dia; e durante a puberdade, aumenta para 1 a 2 U/kg/dia (SILVIA JUNIOR, 2023).

Automonitorização

Em relação a automonitorização, a recomendação atual é que sejam realizadas ao menos 4 glicemias capilares ao dia, em geral distribuídas em períodos pré-prandiais, ou seja, antes das refeições. Tais medidas permitem que o paciente tome condutas imediatas de ajustes de doses de insulina, assim como adequar a dose ideal ao consumo de carboidratos. Um bom controle metabólico de DM em adultos e adolescentes, comprovado por valores menores de hemoglobina glicada (HbA1c), está associado ao menor risco de complicações microvasculares (PITITTO, 2023).

CONCLUSÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica e incurável, entretanto, a sua detecção precoce e tratamento adequado evita complicações mais severas, como a cetoacidose diabética.

O perfil clássico de DM1 são crianças e adolescentes com o biotipo magro, predisposição genética e um quadro de POLIS. Contudo, não se pode descartar o diagnóstico no adulto e em pessoas com obesidade.

Para a confirmação do diagnóstico, são necessários dois exames laboratoriais alterados

que demonstram níveis elevados de glicose, sendo o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) o exame de referência.

O diagnóstico precoce e a intervenção adequada são fundamentais para a prevenção de complicações agudas e crônicas, como a cetoacidose diabética, que pode ser fatal. A monitorização constante dos níveis de glicose no sangue e o uso adequado de insulina são pilares essenciais do tratamento, juntamente com a educação sobre a doença, que envolve orientações sobre alimentação, exercícios físicos além de apoio psicológico.

Os avanços nos estudos da doença proporcionaram novos entendimentos sobre o tratamento do DM1, enfatizando a importância de uma terapêutica individualizada que considere as necessidades específicas de cada paciente. A escolha do tipo de insulina e do regime terapêutico deve ser cuidadosamente ajustada para mimetizar a secreção fisiológica de insulina, minimizando os riscos de hipoglicemia e outras complicações.

Além disso, a automonitorização da glicemia é uma prática essencial que permite ajustes imediatos no tratamento, contribuindo para um melhor controle metabólico e reduzindo o risco de complicações a longo prazo. A continuidade da pesquisa e a implementação de estratégias de saúde pública são vitais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DM1 e para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes no futuro.

Portanto, a compreensão das bases fisiopatológicas, das implicações clínicas e das estratégias terapêuticas do DM1 é crucial para profissionais de saúde e pesquisadores, permitindo intervenções mais precisas e personalizadas que visam não apenas o controle glicêmico, mas também o bem-estar geral dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUTTGEREIT, F. A fresh look at glucocorticoids how to use an old ally more effectively. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, v. 70 Suppl 1, p. 26–29, 2012. PMID: 23259655.

COLLETT-SOLBERG, P. F. Cetoacidose diabética em crianças: revisão da fisiopatologia e tratamento com o uso do método de duas soluções salinas. *Jornal de pediatria*, v. 77, n. 1, p. 9–16, 2001.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS; Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes* 1 April 2004; 22 (2): 71–79. <https://doi.org/10.2337/di-aclin.22.2.71>.

FORGA, L. *et al.* Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre stabilized in the last eight years. *Endocrinología Diabetes y Nutrición (English ed.)*, v. 65, n. 5, p. 274–279, 2018. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.01.003. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29555552.

GILLESPIE, K.M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Canadian Medical Association Journal*, 18 jul. 2006 ;175(2):165-70. doi: 10.1503/cmaj.060244. PMID: 16847277; PMCID: PMC1489998.

KATSAROU, A. *et al.* Type 1 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, n. 3, p. 17016, 30 mar. 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.16. PMID: 28358037.

LEE S.M,*et al.* Diabetes management and hypoglycemia in safety sensitive jobs. *Safety and Health at Work*. Mar 2011;2(1):9-16. DOI: 10.5491/SHAW.2011.2.1.9. Epub 2011 Mar 31. PMID: 22953182; PMCID: PMC3431894.

LEVITSKY, L *et al.* UpToDate. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents#H18>>. Acesso em 12 de maio de 2024.

PITITTO B, DIAS M, MOURA F, LAMOUNIER R, CALLIARI S, BERTOLUCI M. Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* (2023). DOI:10.29327/5238993 / ISBN: 978-85-5722-906-8

ROBERTO. Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>>. Acesso em 15 de maio de 2024.

SILVA JÚNIOR WS, GABBAY M, LAMOUNIER R, BERTOLUCI M. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes* (2023). DOI: 10.29327/557753.2022-5, ISBN: 978-85-5722-906-8.

TONACO, L. A. B. *et al.* Conhecimento do diagnóstico, tratamento e controle do diabetes mellitus no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 75, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057005167>

Capítulo 15

DOENÇAS CARDIOVASCULARES E USO ILÍCITO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTE ANDROGÊNICOS(EAA)

BEATRIZ SANTOS GIRÃO¹
ILANE CAROLINE SOUSA¹
MARINA CARVALHO LIMA MENDONÇA¹
PEDRO ALMEIDA CASSIANO¹
GABRIEL BRITO FERREIRA DE LACERDA²
IAN SANTOS ALENCAR OLIVEIRA¹
JOÃO VICTOR SOARES CARVALHO¹
ANTÔNIO DAVID MUNIZ DE SOUSA¹
JOÃO VITOR FEITOSA BEZERRA¹
ARTHUR PIMENTEL FEITOZA¹
SARAH ALMEIDA SALES DE OLIVEIRA¹
ANDRÉ CARVALHO MACHADO CASTRO¹
MARCELLA SIQUEIRA CAMPOS ROSADO²
GIOVANNI LEAL HOLANDA¹
VINÍCIUS DE ALCÂNTARA MARTINS¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza

²Discente – Nutrição da Universidade de Fortaleza

Palavras-chave: Esteroide Anabolizante Androgênicos; Hipertrofia Cardíaca; Testosterona

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo responsáveis por uma parcela significativa dos óbitos anuais. Entre os inúmeros fatores de risco associados ao desenvolvimento dessas condições, o uso ilícito de esteroides anabolizantes-androgênicos (EAA) tem ganhado destaque, devido ao aumento da sua utilização com fins, principalmente, estéticos. Os hormônios referidos, impactam negativamente no funcionamento do sistema cardiovascular, estando associados a alterações cardíacas patológicas e eventos cardíacos fatais (PARSSINEN *et al.*, 2020).

Ademais, outro estudo foi realizado com 87 homens que testaram positivo para EAA e possuíam hipertrofia cardíaca do ventrículo esquerdo e 173 homens que não utilizaram EAA, mas também possuíam hipertrofia cardíaca esquerda. Esse estudo teve como objetivo analisar se há relação entre o uso de EAA e a hipertrofia cardíaca do ventrículo esquerdo, diagnosticada no ecocardiograma realizado e se há ou não correlação entre morte súbita. Nesse estudo, a conclusão foi que os esteróides anabolizantes-androgênicos (EAA) podem gerar uma hipertrofia cardíaca diretamente relacionada com um efeito cardiotrópico, e os resultados atestam que há uma relação direta entre os usuários de EAA e maior chance de morte súbita, de uma maior hipertrofia concêntrica e de maior massa cardíaca que nos não usuários (SAUDER *et al.*, 2012).

Destaca-se que arritmias letais súbitas, hipertrofia cardíaca e infartos do miocárdio fatais e não fatais foram observados em usuários de EAA. Além disso, há relatos de perfis lipídicos perigosos e possivelmente aterogênicos em indivíduos que se automedicam com EAA. Sob esse viés, exames de ecocardiografia em usuários de EAA mostraram uma associação entre o

uso de EAA e a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). No entanto, outros estudos em atletas não detectam essa associação, provavelmente, devido a pequenas doses de EAA aplicadas por um curto período de tempo. Esses resultados divergentes destacam a necessidade de investigação sobre usuários de EAA e sua relação com o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (SAUDER *et al.*, 2012).

Outrossim, destaca-se ainda que, o treinamento físico intenso pode acabar causando alterações cardíacas, geralmente sem preocupações clínicas. No entanto, em alguns atletas, essa alteração pode ser preocupante, devido a associação com EAA ou doenças cardíacas genéticas como a cardiomiopatia hipertrófica (CMH). O uso de EAA está ligado ao aumento da massa ventricular esquerda, disfunções cardíacas e fibrose miocárdica, podendo levar a um AVC isquêmico ou a uma morte súbita (GRANDPERRIN *et al.*, 2023).

O estudo comparou a hipertrofia patológica em atletas de força usuários de EAA com atletas com CMH e atletas saudáveis com hipertrofia fisiológica, usando ecocardiografia para avaliar o trabalho miocárdico. O resultado do estudo foi que ambas as condições patológicas diminuíam o trabalho e a eficiência miocárdica, gerando hipertrofia, mas com diferenças regionais entre usuários de EAA e pacientes com CMH (GRANDPERRIN *et al.*, 2023).

Nesse cenário, o objetivo deste estudo foi avaliar as consequências do uso ilícito de esteroides anabolizantes-androgênicos (EAA) e o impacto desse uso na saúde cardiovascular, correlacionando-os com a cardiomiopatia hipertrófica, morte súbita e as demais alterações estruturais e doenças cardiovasculares, entendendo as repercussões que o uso indiscriminado pode acarretar na saúde de homens e mulheres.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período entre os meses de maio e junho (2024), por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: *Anabolic Androgenic Steroids* e *Cardiac Hypertrophy*. Desta busca foram encontrados 194 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Pesquisas também foram realizadas em livros, como: Guyton.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2007 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: definição, natureza, uso médico, uso indiscriminado, efeitos colaterais cardiovasculares, principais complicações e morte súbita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA), dito anabolizantes, são químicos sintéticos que durante sua metabolização se assemelham bastante com os hormônios sexuais masculinos, ou seja, seus componentes imitam a ação da testosterona no corpo humano. De tal forma, esse hormônio desempenha um papel primordial para o funcionamento de diversos órgãos, como a hipófise, o fígado, os músculos e sistemas cardiovascular, renal e nervoso (GUYTON, 2021).

No campo médico, esses componentes foram criados com o propósito de terapia, destinados a tratar condições em que o corpo não consegue produzir quantidades adequadas de testosterona. Essas condições incluem o hipogonadismo masculino, a síndrome de Turner e o atraso puberal em meninos. Eles foram desenvolvidos para restabelecer níveis hormonais normais da testosterona, proporcionando benefícios terapêuticos significativos para os pacientes afetados por essas condições médicas.

Os EAA são divididos em duas classes dependendo do processo de absorção pelo corpo, que são: os 17-alfa não-alquilados e os 17-alfa alquilados. Os primeiros, sofrem o processo de aromatização, por isso, afetam diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, através do aumento da produção de estrógeno e testosterona circulante, o que pode acarretar, em longo prazo, ginecomastia e atrofia testicular. Enquanto os segundos, não sofrem o processo de aromatização e são metabolizados no fígado ocasionando um prejuízo a esse órgão, potencializando o desenvolvimento de complicações metabólicas, hepáticas e dermatológicas (BARRETO, 2010).

Devido ao aumento do uso indiscriminado desses anabolizantes androgênicos, principalmente devido a utilização dessas substâncias para obter um desenvolvimento muscular mais rápido e um melhor condicionamento físico. Assim, em razão disso diversos estudos buscam correlacionar o uso indiscriminado dessas substâncias com o desenvolvimento de efeitos colaterais, de tal forma que se foi observado danos significativos em diversos órgãos e tecidos, tendo o sistema cardiovascular como principal alvo (ROCHA *et al.*, 2007).

Em um trabalho científico, 31 atletas de força do sexo masculino fizeram um ciclo de EAA por aproximadamente 16 semanas, mos-

trando algumas alterações no sistema cardiovascular causadas pelo uso dessas substâncias. No final do estudo, foi constatada uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por volta de 5%, além de um aumento da massa e da rigidez dessa mesma estrutura. Os mesmos indivíduos foram analisados por volta de 8 meses após o final do ciclo e foi evidenciado que os parâmetros analisados voltaram aos valores normais. Dessa forma, é possível notar que algumas alterações causadas pelo uso de EAA podem ser reversíveis dependendo da forma de utilização, como o período de uso e a dosagem (SMIT *et al.*, 2021).

Diante disso, as principais complicações pelo uso indiscriminado de EAA nesses estudos são: aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio (IAM) isso decorre devido à disfunção endotelial, alterações no perfil lipídico e no estado pró-trombótico que essas substâncias causam por mimetizar a ação da testosterona no organismo.

Durante esses estudos foram observados um aumento do colesterol total e de triglicérides, diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), favorecendo o aparecimento de aterosclerose, de tal forma que o aparecimento constante de aterosclerose resulta em um estado constante de inflamação no corpo resultando e um aumento significativo da ativação e agregação plaquetária o que pode ocasionar futuramente em um episódio de infarto agudo no miocárdio (IAM) (ROCHA *et al.*, 2007; ABRAHIN & SOUZA, 2013 & GOMES *et al.*, 2023).

A Morte Súbita trata-se do desfecho mais temido do abuso dos EAA. Um estudo demonstrou que os mais afetados são os esportistas homens por volta dos 30 anos, principalmente aqueles praticantes de fisiculturismo. Em rela-

ção ao tempo de uso, pode variar de poucos meses até anos, mas na maioria dos casos, não foi possível obter tal dado com precisão. Vale ressaltar que, em nenhum dos casos relatados, o paciente apresentava histórico pessoal ou familiar de doenças cardiovasculares.

Em exames toxicológicos foi possível observar a presença de diversos EAA, sendo o mais prevalente a Nandrolona, seguida da Testosterona e em outros casos foram encontradas também substâncias para melhora de performance além de drogas de abuso como a cocaína.

Esse resultado se dá pelas inúmeras alterações cardiovasculares provocadas pelo abuso dos EAA. Em relação aos casos citados, nem todos tiveram a causa cardíaca exata esclarecida, porém em todos a morte súbita foi correlacionada ao uso indiscriminado dos esteroides anabolizantes (TORRISI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A revisão literária conduzida evidencia os perigos associados ao uso indiscriminado de hormônios esteroides anabolizantes-androgênicos (EAA), cuja popularidade tem aumentado desde a década de 1980. Embora inicialmente associados ao aprimoramento do desempenho físico e à estética, os EAA têm demonstrado uma relação significativa com problemas cardíacos graves, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, fibrose miocárdica, arritmias letais e infarto do miocárdio. Estes efeitos são preocupantes, especialmente considerando que dificultam o diagnóstico médico entre hipertrofia patológica e adaptações benignas ao exercício, como observado em atletas com cardiomiopatia hipertrófica.

A pesquisa também destaca que o uso de EAA pode alterar o perfil lipídico dos usuários, resultando em níveis reduzidos de HDL e au-

mentados de LDL, o que eleva o risco de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC). A rigidez aumentada e a massa ventricular esquerda são outras complicações significativas associadas ao uso de doses suprafisiológicas de EAA, afetando negativamente a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No entanto, alguns estudos sugerem que a interrupção do uso desses hormônios pode reverter parcialmente os danos causados, normalizando parâmetros cardiovasculares alterados após um período de abstinência.

Além dos efeitos cardiovasculares, o uso abusivo de EAA têm sido vinculado a danos hepáticos e renais, revelando a ampla gama de riscos que essas substâncias podem representar para a saúde humana. A influência dos EAA na

pressão arterial, mediada pela retenção de líquidos e a estimulação do sistema nervoso simpático, contribui ainda mais para os impactos adversos observados.

Em resumo, enquanto os EAA possuem aplicações terapêuticas válidas para condições específicas como hipogonadismo masculino e certas anemias, seu uso não controlado e estético apresenta riscos consideráveis à saúde. A conscientização sobre esses perigos é crucial, especialmente entre jovens e adultos de meia-idade, que são os principais usuários dessas substâncias. Políticas de educação e regulação mais rigorosas podem ser necessárias para mitigar os danos associados ao uso inadequado de EAA, promovendo uma melhor compreensão dos riscos e incentivando práticas mais seguras e saudáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHIN, O.S.C. *et al.* Esteróides anabolizantes androgênicos e seus efeitos colaterais: uma revisão crítico-científica. Revista da Educação Física/UEM, v. 24, p. 669-679, 2013. <https://doi.org/10.4025/reveducfis.v24.4.17580>

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

GRANDPERRIN, A. *et al.* Specific alterations of regional myocardial work in strength-trained athletes using anabolic androgenic steroids compared to athletes with genetic hypertrophic cardiomyopathy. Journal of Sport and Health Science, v. 12, p. 47785, 2023. DOI: 10.1016/j.jshs.2022.07.004

GUYTON, ARTHUR C.; HALL, MICHAEL E.; HALL, JOHN E. Tratado de fisiologia médica. 14. ed RIO DE JANEIRO: Grupo GEN, p. 1121, 2023.

NEGRÃO, CARLOS EDUARDO; PEREIRA, ANTÔNIO CARLOS BARRETTO. Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata 3. ed. – Barueri, SP: Manole, 2010.

PARSSINEN, M. *et al.* Anabolic androgenic steroids and cardiovascular risk: A review. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, v. 25, n. 1, p. 12-19, 2020.

ROCHA, F. L. *et al.* Esteróides anabolizantes: mecanismos de ação e efeitos sobre o sistema cardiovascular. O mundo da Saúde, v. 31, n. 4, p. 470-477, 2007.

SAUDER, S. E. *et al.* Association of AAS with left ventricular hypertrophy in deceased users: An autopsy-based study. Cardiovascular Pathology, [s.l.], v. 21, n. 6, p. 410-420, 2012.

SMIT D.L. *et al.* Anabolic Androgenic Steroids Induce Reversible Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Dysfunction. Echocardiography Results of the HAARLEM Study. Front Reprod Health.v.3, 2021. DOI: 10.3389/frph.2021.732318

TORRISI, M. *et al.* Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. Medicina, v. 56, n. 11, p. 587, 4 nov. 2020. DOI: 10.3390/medicina56110587

Capítulo 16

EFEITOS ADVERSOS NO USO SUPRAFISIOLÓGICO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS (EAA)

LETICIA TELES MOREIRA LOPES¹
JOÃO VITOR FEITOSA BEZERRA¹
ARTHUR PIMENTEL FEITOZA¹
SARAH ALMEIDA SALES DE OLIVEIRA¹
ANDRÉ CARVALHO MACHADO CASTRO¹
MARCELLA SIQUEIRA CAMPOS ROSADO²
GIOVANNI LEAL HOLANDA¹
VINICIUS DE ALCANTARA MARTINS¹
BEATRIZ SANTOS GIRÃO¹
ILANE CAROLINE SOUSA¹
MARINA CARVALHO LIMA MENDONÇA¹
PEDRO ALMEIDA CASSIANO¹
GABRIEL BRITO FERREIRA DE LACERDA²
IAN SANTOS ALENCAR OLIVEIRA¹
JOÃO VICTOR SOARES CARVALHO¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Fortaleza

²Discente - Nutrição da Universidade de Fortaleza

Palavras-chave: Esteroide Anabolizante Androgênicos; Indicador não definido.; Efeitos Colaterais; Testosterona

INTRODUÇÃO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) representam uma classe de fármacos naturais e sintéticos derivados da testosterona que possuem como principais aplicações e efeitos o anabolismo muscular e promoção de características androgênicas. Existem diversos tipos de EAAs, incluindo ésteres de testosterona (propionato, enantato, cipionato e undecilato) e compostos derivados da testosterona (nandrolona, trembolona, oxandrolona e oximetolona), havendo variações de meia-vida da droga e de razão anabólica/androgênica.

Os EAAs podem ser administrados de diferentes formas: via intramuscular (injetável), cápsulas de uso oral ou geis tópicos. Seu mecanismo de ação é semelhante ao da testosterona, atuando através da ligação ao receptor androgênico (AR), estimulando, assim, a síntese proteica e outros efeitos nos tecidos-alvo. Seu uso tem sido cada vez mais comum entre praticantes de treinamento de força e modalidades esportivas no geral. Entretanto, por mais que existam algumas aplicações clínicas, como homens hipogonádicos e pacientes hipercatabólicos, existe um grande debate sobre a utilização dessa classe de medicamentos para fins estéticos e de ganho de performance devido às inúmeras reações adversas que podem ser ocasionadas (ALBANO *et al.*, 2021). Os efeitos colaterais dos EAAs variam desde questões estéticas, como queda de cabelo de padrão androgenético, acne vulgaris e ginecomastia, até problemas mais sérios, como impacto negativo no perfil lipídico, aumento do hematócrito, disfunção hepática e remodelamento cardíaco.

O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos adversos do uso de esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) e destacar a importância de uma compreensão crítica e abrangente de seu

uso, tanto no contexto clínico quanto no esportivo.

MÉTODO

Realizou-se, em junho de 2024, uma revisão através de pesquisa na base de dados Pubmed, na qual foram usados os descritores "*anabolic androgenic steroids*" e "*side effects*". Desta pesquisa surgiram 196 resultados, sendo estes submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 5 anos e que estivessem disponíveis para leitura em sua completude de forma gratuita, restando 41 resultados. Os critérios de exclusão foram: artigos cujo foco não estava dentro da proposta do capítulo e que não atendiam os critérios de inclusão. Após estes passos, selecionou-se as revisões sistemáticas que abordavam a temática de forma mais ampla e atendiam a proposta do presente estudo.

Depois de aplicados os critérios de inclusão e seleção, restaram 8 artigos, os quais foram minuciosamente lidos e estudados para a escrita do presente capítulo. Além disso, utilizou-se para pesquisa a 14ª edição do livro Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. Os dados encontrados são aqui didaticamente apresentados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A testosterona, hormônio esteroide anabólico, é essencial para a diferenciação pré-natal e o desenvolvimento puberal dos órgãos reprodutores masculinos, além de manter sua função em adultos. Ela promove o crescimento ósseo, aumenta a densidade óssea, distribui pelos e espessa a pele. No fígado, induz a síntese de fatores de coagulação e lipases hepáticas, e altera os níveis de lipoproteínas, aumentando as de baixa densidade e diminuindo as de alta densidade. A testosterona também eleva o hematócrito e as

concentrações de hemoglobina, além de aumentar a síntese de proteínas em vários tecidos.

Atualmente, com o objetivo de promover o desenvolvimento esportivo e melhorar a estética, os hormônios esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) têm ganhado crescente visibilidade devido à sua capacidade de aumentar a força, a massa muscular e a resistência. No entanto, o uso inadequado ou em doses elevadas desses hormônios pode acarretar diversos efeitos colaterais. As modificações na síntese proteica, estresse oxidativo e apoptose são os mecanismos mais comuns envolvidos nos danos sistêmicos gerados pelo abuso de EAA, sendo o sistema cardiovascular e reprodutivos os mais prejudicados no processo fisiopatológico.

No sistema cardiovascular, a literatura acadêmica possui poucos estudos confiáveis. Porém, alguns estudos revelaram que a incidência de morbidade e mortalidade cardiovascular é duas vezes maior em indivíduos que testaram positivo para o uso de EAA em relação àqueles que testaram negativo. Da mesma forma, uma pesquisa de coorte na Dinamarca identificou que as taxas de doenças cardíacas não isquêmicas, como cardiomiopatia e fibrilação atrial, são três vezes maiores em pessoas que testaram positivo para uso de EAA em comparação com os controles (HORWITZ *et al.*, 2019). Além disso, sabe-se que o uso de esteroides anabolizantes está associado a maiores riscos cardiovasculares, pois EAA em doses suprafisiológicas podem produzir toxicidade no sistema cardiovascular, aumentando significativamente o risco de aterosclerose coronária, hipertensão arterial, necrose miocárdica, hipertrofia cardíaca, tromboembolismo e arritmia (LIU *et al.*, 2019).

No contexto hematológico, o uso de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) pode resultar em um aumento na contagem de glóbulos vermelhos, o que pode elevar a viscosidade sanguínea e, conseqüentemente, aumentar o risco

de trombose. Além disso, os níveis de hemoglobina no sangue tendem a subir com o uso de EAA. Em casos de uso prolongado, os EAA podem suprimir a produção de células sanguíneas pela medula óssea (LIU *et al.*, 2019).

Na pele, os andrógenos desempenham um papel fundamental na produção de sebo, o que faz com que a administração de testosterona em indivíduos adultos de ambos os sexos que tenham sua produção de sebo aumentada, por causa de uma hipertrofia significativa das glândulas sebáceas (BOND *et al.*, 2022). A acne é uma doença inflamatória comum da pele e um dos efeitos colaterais dermatológicos comumente relatados pelos usuários de EAA. O aumento do sebo promove um ambiente adequado para a proliferação de *Cutibacterium acnes*, causando assim um risco de desenvolvimento de acne vulgar ou acne fulminante, sendo a última considerada a forma mais grave de acne (FURTH *et al.*, 2023).

Além da acne, outros efeitos colaterais dermatologicamente importantes são a queda de cabelo de padrão masculino e o hirsutismo. A administração de testosterona tem correlação expressa com a alopecia androgenética, ou queda de cabelo em padrão masculino, uma vez que homens nascidos com deficiência de 5 α -redutase (a enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT) também nunca desenvolveram queda de cabelo de padrão masculino, a menos que lhes fosse administrado testosterona. Já o hirsutismo leve ocorre em cerca de 1 a cada 5 mulheres que recebem testosterona em uma dosagem maior que 12,5 mg por semana. Seu efeito parece ser lento, demorando de 4 a 6 meses para se tornar aparente, porém, em dosagens mais altas, não é possível garantir que a velocidade do aparecimento será mais lenta (BOND *et al.*, 2022).

Em relação ao Sistema Reprodutivo, os andrógenos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do órgão reprodutivo masculinos, tanto para a puberdade, quanto para o funcionamento sexual masculino. A administração suprafisiológica de EAA acaba ativando um feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise, reduzindo, assim, a secreção FSH e LH, causando prejuízo na produção de espermatozoides e produção de testosterona testicular, levando assim a infertilidade (CORONA *et al.*, 2022).

A função sexual dos indivíduos usuários masculinos de EAA podem ser afetadas com seu uso, não necessariamente resultante do uso de esteroides em si, mas pode ser sintoma de um distúrbio psiquiátrico subjacente. Os usuários do de EAA geralmente apresentam disfunção erétil, com 8% dos indivíduos no estudo HARLEM relatando isso no início do estudo e 12% relatando durante o uso de AAS. Após parado no uso de esteroides, os usuários podem experimentar perda de libido com resultado do estado hipogonadal transitório, sendo essa uma das causas por trás da disfunção erétil (CORONA *et al.*, 2022; ALBANO *et al.*, 2021).

A ginecomastia é um efeito comum que pode ser observado em usuários EAA. Esta é resultante de uma deficiência absoluta ou relativa de ação androgênica, ou de um excesso absoluto ou relativo de ação estrogênica, no tecido mamário (ALBANO *et al.*, 2021).

Nas mulheres, existem poucos estudos que comprovem mudanças fisiológicas significativas nesse grupo, porém é nítido o efeito virilizante em mulheres que fazem o uso de EAA, entre as principais mudanças estão: disfonia ou engrossamento da voz, hirsutismo e clitoromegalia (ALBANO *et al.*, 2021).

Os EAA são substâncias que conseguem penetrar a barreira hematoencefálica e possuem ação direta em receptores cerebrais específicos,

os receptores androgênicos (ALBANO *et al.*, 2021).

O uso suprafisiológico de esteroides andrógenos leva a um aumento da via inflamatória do tecido cerebral e a elevação do estresse oxidativo, ocasionando então, uma maior sinalização apoptótica. Por conta disso, várias regiões do córtex serão lesadas, sendo as principais, o hipocampo, o córtex pré frontal e o estriado. Estudos indicaram uma neurodegeneração presente em praticantes de musculação usuários de esteroides, onde a região cortical desses indivíduos apresentava um volume menor do que a de outros praticantes. Além do que já foi dito, os andrógenos também afetam a função neurológica através de alterações na síntese e degradação de neurotransmissores, que com o metabolismo afetado, a função também é prejudicada (ALBANO *et al.*, 2021).

O uso de andrógenos, apesar de causar uma diminuição da massa cortical, ocasiona um aumento do volume da amígdala e do núcleo accumbens. Um córtex pré frontal danificado e com menor volume acaba perdendo sua capacidade de inibir impulsos resultantes do sistema límbico, tornando o usuário dessas substâncias mais propenso a atitudes emocionais e não racionalizadas. A amígdala é uma vital estrutura do nosso sistema límbico, assim como o núcleo accumbens, e eles têm por função o manejo das nossas emoções e do nosso sistema de recompensa, distúrbios nesta região causaram diversos transtornos emocionais e de personalidade, predispondo a problemas como ansiedade, depressão, agressividade (BERTOZZI *et al.*, 2019).

No sistema hepático também ocorrem diversas alterações, principalmente com o uso de EAA 17alfa-alquilados que são mais comumente encontrados na apresentação de via oral. O uso dessas substâncias é hepatotóxico, a forma na qual essa toxicidade ocorre é por conta

de uma ativação dos receptores androgênicos dos hepatócitos que vai produzir uma resposta celular a qual promoverá um estresse oxidativo, e então, ocorrerá a danificação dessas células. Os ingeridos por via oral são levados ao fígado antes de atingir a corrente sanguínea sistêmica devido aos mecanismos de absorção intestinal do nosso corpo, por conta disso, foram desenvolvidos os 17 aa, os quais resistem a metabolização inicial do fígado e assim conseguem ir para a corrente sanguínea sistêmica. Dessa forma, esses medicamentos com essa característica ao chegarem no fígado e não serem degradados se ligam aos receptores androgênicos e causam os efeitos descritos anteriormente, aumentando assim o dano causado ao tecido hepático e os riscos de desenvolver doenças nesse órgão (BOND *et al.*,2022).

Após a ativação dos receptores e a consequente degeneração das mitocôndrias que ocasionará danos pelo estresse oxidativo, ocorre um aumento do infiltrado inflamatório no fígado do usuário. Toda essa cascata de eventos tornará aquele órgão um ambiente propício à fibrose, o que irá desencadear diversos distúrbios pela perda de função como colestase e peliose, e ao desenvolvimento de neoplasias (ALBANO *et al.*,2021).

Em relação ao sistema urinário, os esteroides anabolizantes estão relacionados com o desenvolvimento de insuficiência renal crônica, além de glomeruloesclerose focal segmentar, uma condição conhecida pela cicatrização dentro dos rins, que ocorre geralmente em rins sobrecarregados. O excesso de massa muscular nos indivíduos que usam esteroides anabolizantes também causam uma sobrecarga nos rins, facilitando o desenvolvimento de insuficiência renal (BOND *et al.*,2022).

No sistema músculo esquelético, os esteroides anabolizantes possuem efeitos bem conhecidos no ganho de massa muscular, evitando o catabolismo, além de aumentar a velocidade de regeneração das fibras lesadas, bem como o aumento do diâmetro da fibra e modulação do cálcio. Sendo assim os esteroides anabolizantes induzem a hipertrofia e o ganho de massa muscular (BOND *et al.*,2022).

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que o uso de EAA possui efeito significativo no desenvolvimento esportivo, a partir do aumento da força, da massa muscular e da resistência, levando, muitas vezes, ao aperfeiçoamento da estética corporal, na ótica do usuário. Porém, é notório, em diversos estudos, efeitos adversos sistêmicos do uso com finalidade exclusivamente estética.

Nesse sentido, é importante ressaltar o maior risco de aterosclerose e arritmias cardíacas, aumento do risco de trombose, desenvolvimento de acne vulgaris, alopecia androgênica, virilização em mulheres, distúrbios psiquiátricos e neurológicos associados à neurotoxicidade dos medicamentos, entre outras alterações que agredem de forma incisiva a saúde e a qualidade de vida dos usuários.

Assim, percebe-se que o uso indiscriminado das substâncias advém de um escasso conhecimento daqueles que as usufruem acerca dos riscos envolvidos em tal prática. Portanto, é crucial que haja maior conscientização, mediante políticas de saúde, acerca dos riscos do uso indiscriminado e sem indicação médica desses medicamentos, além da promoção de alternativas mais saudáveis para desenvolvimento esportivo e estético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANO, G.D. *et al.* “Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review.” *Healthcare* (Basel, Switzerland) v. 9,1, p.9, 2021. doi: 10.3390/healthcare9010097.

BERTOZZI, G. *et al.* “Neuropsychiatric and Behavioral Involvement in AAS Abusers. A Literature Review.” *Medicina* (Kaunas, Lithuania), v. 55,7, P. 396, 2019. DOI: 10.3390/medicina55070396.

BOND, P. *et al.* “Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks?” *Frontiers in endocrinology*, v. 13 p.1059473, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1059473.

CHEGENI, R. *et al.* “Anabolic-androgenic steroid administration increases self-reported aggression in healthy males: a systematic review and meta-analysis of experimental studies.” *Psychopharmacology*, v. 238,7, p.1911-1922, 2021. doi: 10.1007/s00213-021-05818-7.

CORONA, G. *et al.* Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health* v. 40(2), p. 165-178,2022. doi: 10.5534/wjmh.210021.

FURTH, G. *et al.* “Cutaneous Manifestations of Anabolic-Androgenic Steroid Use in Bodybuilders and the Dermatologist's Role in Patient Care.” *JMIR dermatology* v. 6, 2023. doi: 10.2196/43020.

GARCÍA-ARNÉS, J.A. *et al.* Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. *Revista Clínica Española* (Barcelona), v.222, p.612-620,2022. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.09.003.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– *Tratado de Fisiologia Médica*. Editora Elsevier. 14ª ed., 2023.

HORWITZ, H. *et al.* “Health consequences of androgenic anabolic steroid use.” *Journal of internal medicine* v. 285,3, p.333-340,2019. DOI: 10.1111/joim.12850.

LIU, J.D. *et al.* Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chinese Medical Journal*, v. 132, p. 2229-2236, 2019. doi: 10.1097/CM9.0000000000000407.

Capítulo 17

EFEITOS DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES EM USO NÃO TERAPÊUTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JULIANA COUTO ATAYDES¹
LAISE PAULETTI BARP¹
BERNARDO GARCIA ONÓFRIO¹
BRUNA LEMOS MEROTTO¹
ANA LUIZA RAUPP DE ANDRADE¹
DÉBORA LORENZONI PIRES¹
TACIELE ALICE VARGAS FERREIRA¹
MARIANA DE MOURA ANTUNES¹
ELSON ROMEU FARIAS²

¹Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), sede Canoas

²Docente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), sede Canoas

Palavras-chave: Esteroides Anabolizantes; Efeitos Adversos; Abuso de Substâncias

INTRODUÇÃO

Esteroides anabolizantes (EA) são drogas relacionadas ao hormônio masculino sintetizadas a partir da testosterona e derivados anabólicos e androgênicos. São responsáveis pelo desenvolvimento de características masculinas, além de serem usados com o objetivo de aumentar a massa magra e diminuir o percentual de gordura. São frequentemente associados ao uso de atletas com objetivo de melhorar a performance e conseguir melhores resultados estéticos. Eles foram originalmente desenvolvidos para conseguir um melhor desempenho anabólico que a testosterona (FREITAS *et al*; 2019).

O uso indevido de EA, é uma realidade cada vez mais comum a qual traz diversos efeitos negativos para o organismo, dos quais destacam-se: disfunção no sistema cardiovascular, acne, calvície, risco de lesões musculares, irritabilidade, euforia, delírios, insônia e dismorfia muscular (REARDON; CREADO, 2014). Além disso, é presente uma diversidade de fórmulas farmacêuticas, como spray, creme, supositório, sublingual (OVIEDO, 2020). Diante disso a disponibilidade de formas farmacêuticas possibilita aos usuários uma maior possibilidade de uso, acarretando diversos efeitos colaterais, sendo amplamente utilizado de maneira inadequada entre atletas e a população mais jovem.

Já no contexto brasileiro, os EA são medicamentos utilizados através de prescrição médica e finalidade terapêutica necessária. Desrespeitar a prescrição médica é considerada ato ilícito, podendo levar a consequências nas diversas esferas estatais (OVIEDO, 2020). Assim, torna-se necessário a discussão sobre essas substâncias, a fim de propagar conhecimento sobre a temática e prevenir cenários adversos.

Dessa maneira, o aumento do uso dessas substâncias para efeitos estéticos e a preocupa-

ção com a gravidade dos efeitos adversos contribui também para o objetivo principal da respectiva revisão que é a investigação dos potenciais efeitos dos EA em uso não terapêutico em humanos.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa que se propõe a analisar o panorama das evidências científicas sobre a temática dos esteroides anabolizantes em uso não terapêutico. A pesquisa foi baseada em uma busca de artigos científicos, realizada no mês de novembro de 2023, a partir do banco de dados eletrônico da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e da Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO). A escolha das plataformas deveu-se pela disponibilidade de acesso no meio acadêmico e pela gratuidade dos acervos. Para a pesquisa, utilizou-se os descritores “*anabolic steroids*”, “*adverse effects*” e “*pathology*”, com o operador booleano *AND* entre os termos. Os critérios de inclusão foram artigos científicos completos disponíveis que abordassem o tema investigado, publicados nos últimos 5 anos e escritos nos idiomas inglês, espanhol e português.

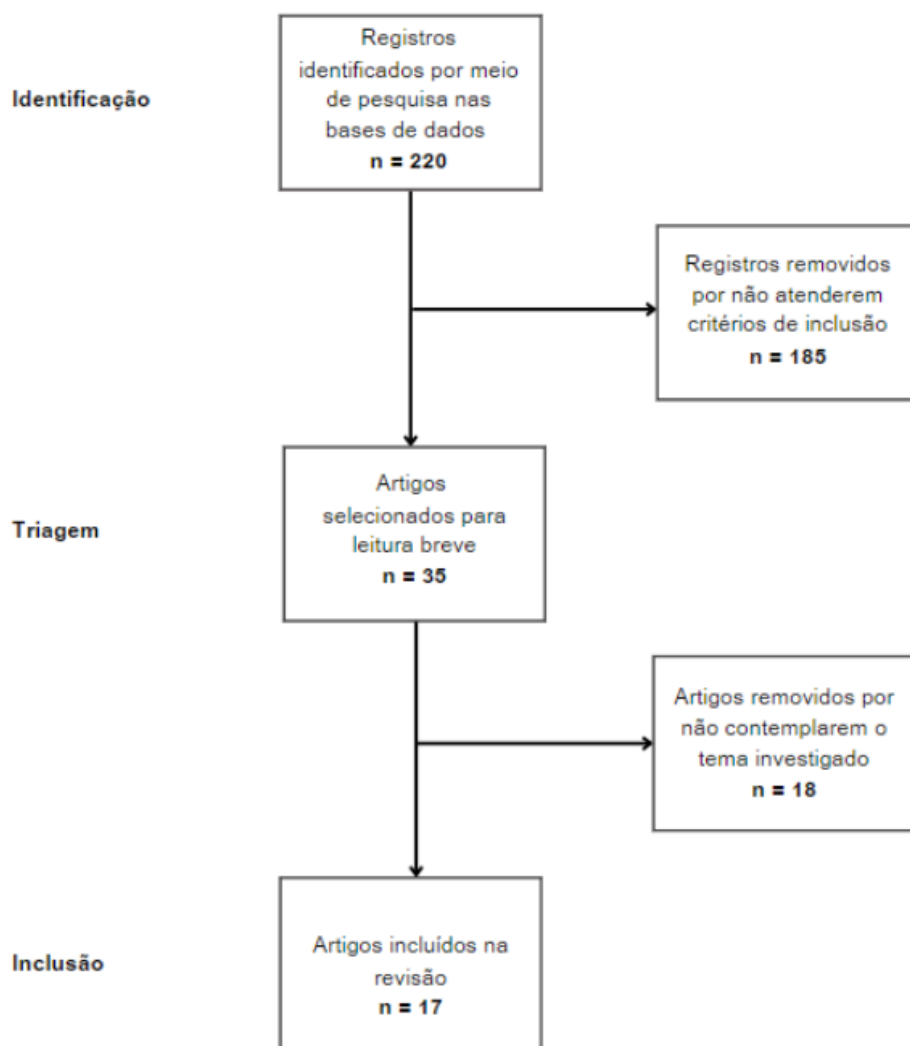
Os artigos localizados nas bases foram agrupados em uma lista comum, excluindo-se manualmente os duplicados. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão após a leitura do título e resumo, e aqueles em que não foi possível essa verificação, passaram para a etapa de leitura do texto na íntegra. Foram excluídos os resultados da busca que não estavam diretamente relacionados com os efeitos de esteroides anabolizantes em uso não terapêutico em humanos, assim como trabalhos publicados há mais de 5 anos, incompletos e duplicados.

A etapa de busca de artigos retornou 220 registros, sendo que 109 eram trabalhos completos. Após a leitura do título e do ano de publicação, 74 resultados não atendiam aos critérios

de inclusão por não serem atuais. Foram analisados 35 artigos no total, os quais passaram por leitura breve das publicações completas, a fim de verificar a consonância com o objetivo da revisão de literatura (**Figura 17.1**). Desses 35, quatro eram sobre efeitos observados em animais ou em células isoladas, seis se referiam sobre o uso terapêutico dos EA, um era documentação de imagem dermatológica, quatro discorriam sobre os efeitos do uso de suplementos alimentares e três fugiam completamente do tema - totalizando dezoito referências excluídas por

não fazerem parte da temática elencada para a análise. Após a triagem, dezessete publicações foram novamente lidas na íntegra e incluídas de forma definitiva neste trabalho. Para a análise dos artigos incluídos, realizou-se a síntese de dados das pesquisas elencadas, como autores, delineamento/tipo de estudo, drogas analisadas e efeitos relatados, a fim de contribuir para a análise descritiva dos achados, integrando-os com o conhecimento atual sobre o tema na discussão da revisão proposta.

Fluxograma 17.1 Fluxograma do método de identificação, triagem e inclusão de artigos para a revisão



Fonte: elaborada pelos autores., 2024. **Legenda:** Imagem sobre o processo de obtenção dos resultados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos dezessete artigos incluídos na revisão (Tabela 17.1), nove são estudo de caso, três estudos de coorte e o restante varia entre série de casos, ensaio clínico, revisão de literatura e estudo transversal. Todos os artigos de estudo de

caso apresentam casos de homens com idades que variam entre 24 anos e 61 anos, à exceção de um único artigo que fala sobre mulheres. Nos estudos que mencionaram os EA utilizados, os mais citados foram ésteres de testosterona, estanozolol, oxandrolona, trembolona, mesterolona e nandrolona.

Tabela 17.1 Tabela dos artigos incluídos na revisão

Autor e ano	Delineamento	Drogas Analisadas	Patologias observadas
EL-RESHAID <i>et al.</i> , 2018	Estudo transversal	Não informado	Glomeruloesclerose Nefroangioesclerose Nefrite intersticial
LUSETTI <i>et al.</i> , 2018	Série de casos	Boldenona Estanozolol Metenolona Nandrolona Oxandrolona	Aterosclerose Atrofia testicular Fibrose miocárdica Hipertrofia ventricular
ALIBEGOVIC, 2018	Estudo de caso	Metandienona Mesterolona Nandrolona	Agressividade Hipogonadismo
KANTARCI <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico	Nandrolona Boldenona Enantato de Testosterona Metandrostebolona	Doença renal crônica
BERTOZZI <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Estanozolol Oxandrolona Propionato de Testosterona Trembolona	Imunodeficiência secundária Fascite necrosante
LEHMANN <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Estanozolol Oximetolona Trembolona	Hipertrofia ventricular esquerda Insuficiência cardiovascular
QUINTERO; SCHEVENIN; MAXIMILIANO, 2019	Estudo de caso	Ésteres de testosterona	Ruptura de tendão
PALACIOS <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Mesterolona	Lesão hepática
KINTZ <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Clembuterol Estanozolol	Cardiomegalia Insuficiência cardíaca
LING <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Não informado	Lesão hepática
HERNÁNDEZ-GUERRA <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso	Estanozolol Mesterolona Nandrolona	Aterosclerose Hipertrofia ventricular Infarto agudo do miocárdio Edema pulmonar
GOH; LEE; KIM, 2020	Estudo de caso	Não informado	Icterícia grave Lesão hepática
SEARA; OLIVARES; NASCIMENTO, 2020	Revisão de literatura	Ésteres de testosterona Estanozolol	Isquemia miocárdica Infarto agudo do miocárdio

		Metandienona Metandrostenolona Metenolona Nandrolona Oximetolona	Aterosclerose Oclusão trombótica
DÍAZ-GARCÍA <i>et al.</i> , 2020	Estudo de caso	Estanozolol Nandrolona	Lesão hepática
WINFELD-MATHIASSEN <i>et al.</i> , 2021	Estudo de coorte	Não informado	Infertilidade
SCARTH <i>et al.</i> , 2022	Estudo de coorte	Não informado	Transtornos psiquiátricos
JØRSTAD <i>et al.</i> , 2023	Estudo de coorte	Não informado	Transtornos psiquiátricos

Nesse ínterim, o estudo de coorte incluído na revisão analisou uma amostra de 545 homens usuários de EA e 5.450 homens no grupo controle. O objetivo do estudo era comprovar a hipótese da baixa fertilidade permanente relacionada ao uso de EA, porém isso não ocorreu. Foi concluído que o uso de andrógenos está associado a um declínio temporário na fertilidade e que a maioria dos usuários conseguem alcançar a paternidade sem auxílio do sistema de saúde. Os outros dois estudos de coorte incluídos na revisão usaram como ferramenta o MCMI-III, instrumento de avaliação de personalidade. Um dos estudos avaliou 118 homens levantadores de peso usuários de EA e 97 homens levantadores de peso não usuários. No outro estudo, foram avaliadas 16 mulheres usuárias de EA e 17 mulheres não usuárias, todas atletas de levantamento de peso e maiores de 18 anos. Em ambos os estudos, os resultados foram similares. Os usuários de EA, homens e mulheres, podem apresentar alguma psicopatologia, que pode variar entre o aumento da impulsividade, depressão e transtorno de personalidade.

O ensaio clínico acompanhou 22 homens fisiculturistas e as drogas analisadas foram Decanoato de Nandrolona, Desciclosecicato de Boldenona, Enantato de Testosterona e Metandrostenolona com o objetivo de investigar o efeito dos EA no sistema renal dessa população. Os fisiculturistas foram divididos em três grupos e

em cada grupo foi administrado dosagens diferentes dos anabolizantes. O controle foi feito através de exames ultrassonográficos. No final das análises, foi concluído que o uso de EA combinado com a alta ingestão de proteínas proporciona o aumento da ecogenicidade cortical, além do aumento da espessura do parênquima e do volume renal.

A revisão de literatura, único estudo brasileiro selecionado para o artigo conforme critérios de exclusão, analisou diversas das drogas já citadas pelos outros estudos. Os achados dessa revisão indicam que o abuso de EA pode provocar Isquemia miocárdica, infarto agudo do miocárdio, aterosclerose, vasoespasmismo coronariano e oclusão trombótica. Por outro lado, indicam também que em doses terapêuticas, os EA proporcionam benefícios importantes no tratamento de hipogonadismo, anemia, desnutrição, distúrbios de crescimento, osteopenia, sarcopenia e caquexia.

O estudo prospectivo analisou por seis anos 22 homens fisiculturistas atendidos em um centro de nefrologia. No estudo não foi especificado todos os EA administrados nos homens além da testosterona. Os fisiculturistas apresentaram Glomeruloesclerose segmentar e focal, Nefroangioesclerose e Nefrite intersticial.

A série de casos incluída na revisão analisou cinco casos de morte por uso de EA. Esses casos foram submetidos a investigação forense

e as drogas descritas foram Boldenona, Estanozolol, Metenolona, Nandrolona, Oxandrolona e Testosterona. O estudo descreveu o uso indiscriminado da população de substâncias para melhorar a imagem e o desempenho. Porém, o estudo conclui que os EA provoca Atrofia testicular, Hipertrofia ventricular esquerda, Aterosclerose, Fibrose miocárdica e culminar em casos fatais.

Por último, foi incluído um estudo de etiologia que analisou dois casos. O primeiro caso cita um homem de 16 anos previamente saudável que foi fisiculturista usuário de EA. Esse jovem foi encaminhado ao pronto-socorro após lesão traumática provocada por acidente automobilístico. O segundo caso cita outro homem de 26 anos com histórico de doença metabólica e histórico familiar de polipose adenomatosa. Foi encaminhado para avaliação de anemia ferropriva.

Infertilidade

O uso de anabolizantes pode afetar a fertilidade masculina ao diminuir a produção de testosterona, causar disfunção erétil, reduzir a qualidade e quantidade de espermatozoides, e prejudicar a função dos testículos, podendo levar à infertilidade temporária ou permanente. É crucial usar essas substâncias com cautela e sob orientação médica para proteger a fertilidade masculina. Estudos realizados que usuários de andrógenos tiveram uma taxa de fertilidade 26% menor antes do teste positivo, mas conseguiram uma recuperação significativa posteriormente (WINFELD-MATHIASSEN *et al.*, 2021). No entanto, nos anos seguintes à sanção de doping, eles fizeram uma recuperação significativa e, no acompanhamento concluído, a taxa de fertilidade total foi apenas 7% menor do que o esperado.

Efeitos Cardiovasculares

Achados clínicos e experimentais indicam que o abuso de EA pode ser seguido por aterosclerose, vasoespasmo e distúrbios hematológicos que aumentam o risco de isquemia miocárdica. Os médicos devem considerar ensaios alternativos para pesquisar potenciais mecanismos que possam desencadear isquemia cardíaca, como ECG provocativo, angiogramas, níveis circulantes de homocisteína, ensaio de função plaquetária e testes para trombogênese. Ademais, o uso de anabolizantes sem supervisão médica pode causar problemas cardiovasculares graves devido ao aumento da pressão arterial, alterações nos níveis de colesterol, risco de coágulos sanguíneos e danos às artérias. Isso pode resultar em doenças cardíacas, acidentes vasculares cerebrais e ataques cardíacos.

É crucial evitar o uso dessas substâncias para preservar a saúde do coração e dos vasos sanguíneos. Pode-se ter como referência os diversos estudos realizados pelos artigos escolhidos pelo grupo, os quais trazem consigo exemplos reais de problemas cardiovasculares pelo uso dessas substâncias. Com isso, podemos presumir que o consumo a longo prazo de esteroides anabolizantes causa alterações aparentemente patológicas no coração. Além disso, a combinação de fatores de risco anatômicos (artéria coronária com pequeno lúmen, hipertrofia ventricular) e induzidos por substâncias leva a fatal insuficiência cardiovascular (LEHMANN *et al.*, 2019).

Os EA têm vários efeitos adversos no sistema cardiovascular que podem levar à morte súbita cardíaca (MSC). Relatos contados pelos artigos encontrados só nos mostram que usuários a longo prazo dessas substâncias são afetados em situações básicas do próprio cotidiano, como o caso envolvendo um homem de 24 fazendo uso de EA via intramuscular, que sofreu

parada cardiorrespiratória em sua banheira. Uma autópsia forense revelou que o corpo apresentava hipertrofia da musculatura esquelética, com baixa quantidade de gordura subcutânea e sem sinais de lesão. Ademais, ele nos traz diversas informações que nos fazem perceber quão importante é observar atentamente cada caso, pois a análise quimiotoxicológica é a chave para estabelecer a relação entre a anemia falciforme e o abuso de EA (SEARA; OLIVARES; NASCIMENTO, 2020).

Lesões Tendíneas

A respeito de lesões tendíneas, por conta da alta taxa de hormônios na corrente sanguínea e das substâncias ingeridas ao uso prolongado relacionado aos esteroides anabolizantes, acabam-se danificando e enfraquecendo a estrutura do tendão ao mesmo tempo que o ganho de força aumenta, conforme a sua solicitação; sendo o aumento muscular a principal razão do uso dessas toxinas. A rotura bilateral e simultânea do tendão quadricipital é uma lesão rara com poucos relatos na literatura, que geralmente ocorre em maiores de 50 anos com doenças sistêmicas crônicas subjacentes. Um dos artigos escolhidos nos trouxe um caso no qual um paciente masculino de 32 anos teve uma ruptura bilateral de tendão quadricipital durante a prática de musculação. Por meio de exames e pesquisas se concluiu que o mesmo utilizava a administração de esteroides anabolizantes em conjunto com seu treino, levando seus músculos a uma propensão de danificá-los (QUINTERO; SCHEVERIN; MAXIMILIANO, 2019).

Efeitos Hepáticos

O uso dos anabolizantes pode causar efeitos negativos sobre a saúde do fígado. Os anabolizantes se ligam a compostos químicos aos receptores de andrógenos que estão presentes no fígado. Quando esses receptores são ativados,

ocorre uma série de efeitos metabólicos. Consequentemente, o aumento da síntese proteica leva a uma sobrecarga no órgão, que precisa metabolizar essas proteínas em excesso. Isso pode ocasionar danos nas células hepáticas e redução da capacidade hepática em metabolizar outras substâncias, como álcool e outras drogas.

Nos artigos incluídos na revisão, a consequência mais comum do uso de EA no fígado é a lesão hepática. A hepatotoxicidade consiste no dano ao fígado causado por substâncias químicas, que podem variar entre medicamentos, esteroides e suplementos alimentares. Alguns hormônios e anabolizantes podem exercer um efeito tóxico sobre as células hepáticas, levando a morte celular e consequentemente gerar uma resposta inflamatória no fígado. Esta inflamação pode ser aguda, que pode evoluir para a forma grave. A inflamação crônica pode levar a danos permanentes no fígado, como fibrose e cirrose hepática.

Conforme o estudo de Díaz-García *et al.* (2020), foi apresentado o caso de um usuário de EA que fazia auto aplicações intramusculares. O homem apresentou lesão hepática induzida por drogas (DILI) e, por consequência, insuficiência hepática aguda. A chave para o diagnóstico de DILI é a identificação de uma potencial hepatotoxina, um padrão de teste hepático apresentando anormalidades características da substância e início da lesão temporalmente consistente com o perfil típico da hepatotoxina agressora.

Efeitos Renais

Alguns efeitos renais, encontrados nessa revisão, causados pelo uso indiscriminado de anabolizantes foram o aumento da espessura do parênquima e volume renal, além do aumento da ecogenicidade cortical. Tais efeitos podem causar lesões renais e um aumento da creatinina, correspondente a um quadro de doença renal

crônica. Já o aumento da ecogenicidade foi considerado um sensível marcador para doenças do parênquima renal, lesões glomerulares e túbulo-intersticiais (ARAÚJO; RIOJA; REBELO, 2008).

O uso não terapêutico e indiscriminado de EA podem causar lesões diversas ao organismo corroborando com os achados deste estudo. Atualmente, seu uso indevido vem sendo considerado um problema de saúde pública. Os danos renais ocasionados podem ser irreversíveis e seu uso deve ser realizado somente quando acompanhados por profissionais qualificados, juntamente com incentivos para educação em saúde, priorizando a transmissão de informações de qualidade para prevenção de agravos (PIMENTEL *et al.*, 2021).

Efeitos Psiquiátricos

O abuso de esteroides anabolizantes (EA) também tem sido associado a uma variedade de diferentes efeitos colaterais psiquiátricos, tanto em homens como em mulheres, que podem apresentar sintomas diversos, incluindo psicose, depressão, transtorno de personalidade e aumento da impulsividade. Somado a isso, ainda pode existir a dependência química dessas substâncias (DINIZ, MUNIZ; 2020).

No entanto, cada indivíduo é único, sendo que a sintomatologia varia e alguns poderão ser mais ou menos suscetíveis às psicopatologias. Devido à individualidade de cada organismo, a intensidade das alterações psiquiátricas varia, sendo inviável a generalização dos efeitos causados em cada organismo, como se os mesmos afetassem todos os indivíduos da mesma forma (DINIZ, MUNIZ; 2020).

Apesar de ainda existir uma lacuna em relação aos mecanismos neurobiológicos relacionados às alterações psiquiátricas, sabe-se que estes envolvem a modulação dos sistemas dopa-

minérgico, serotoninérgico, gabaérgico e opióide. Com o uso crônico de anabolizantes, a sensibilidade dos receptores neuronais é diminuída e a liberação dos neurotransmissores é reduzida em regiões do cérebro que controlam a regulação emocional e comportamental. O uso inadequado dos anabolizantes gera grave desfecho na saúde mental dos usuários, ocasionando distúrbios do sono, alteração de personalidade, comportamentos agressivos, violentos e suicidas, comprometendo assim sua qualidade de vida (CABRAL *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

De acordo com a revisão realizada, os esteroides anabolizantes (EA) para uso não terapêutico, os quais vêm ganhando popularidade, têm como consequência desfechos negativos. Os resultados obtidos revelam efeitos adversos abrangendo impactos que vão desde a infertilidade e problemas cardiovasculares até danos hepáticos, renais e psiquiátricos.

A respeito dos efeitos reprodutivos, o uso dos EA pode afetar significativamente a fertilidade masculina, diminuindo a produção da testosterona e ocasionando prejuízos à qualidade e quantidade de espermatozoides, o que pode acarretar infertilidade temporária ou permanente. Em relação às consequências cardiovasculares, os estudos indicam que o uso prolongado de EA pode causar aumento da pressão arterial, alterações nos níveis de colesterol, risco de coágulos sanguíneos, além de alterações morfológicas. Tais efeitos cardiovasculares, podem levar a acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca.

Há risco de danos musculares e tendinosos associados ao uso dessas substâncias. Apesar de aumentar a força muscular, o uso dessas substâncias pode enfraquecer a estrutura dos tendões e causar lesões graves, através de uma rup-

tura. Ademais, os efeitos negativos dos anabolizantes sobre o fígado e os rins são bem evidentes, pois esses órgãos são suscetíveis aos danos causados por essas substâncias. A hepatotoxicidade resultante do uso de anabolizantes pode levar à morte celular e desencadear uma resposta inflamatória, ocasionando fibrose e cirrose hepática. Da mesma forma, os efeitos renais, como o aumento da espessura do parênquima, volume renal e ecogenicidade cortical, podem resultar em danos significativos, incluindo insuficiência renal crônica.

As alterações psiquiátricas estão relacionadas aos neurotransmissores, que tem seu sistema reduzido com o uso crônico de anabolizantes gerando impactos prejudiciais na saúde mental dos usuários. Os efeitos relacionados

são psicose, depressão, transtorno de personalidade e comportamento, além de dependência química.

Em síntese, os esteroides anabolizantes, quando usados sem supervisão médica, apresentam impactos negativos em diversos sistemas do organismo, incluindo o reprodutor, cardiovascular, musculoesquelético, hepático, renal e nervoso. Esses efeitos adversos reforçam a necessidade contínua de pesquisa, educação e políticas públicas eficazes para enfrentar o seu uso indiscriminado. A prevenção e a educação em saúde são fundamentais para reduzir o abuso dessas substâncias, promovendo o uso seguro e eficaz em contextos terapêuticos ao destacar a importância de abordagens informadas e responsáveis no manejo dessas substâncias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIBEGOVIĆ, A. Testicular morphology in hypogonadotropic hypogonadism after the abuse of anabolic steroids. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, v. 14, p. 564–567, 2018.
- ARAÚJO, N. C.; RIOJA, L. DA S.; REBELO, M. A. P. Doença parenquimatosa renal: correlação histológico-sonográfica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 1, p. 48–54, 2008.
- BERTOZZI, G. *et al.* Immunodeficiency as a side effect of anabolic androgenic steroid abuse: a case of necrotizing myofasciitis. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, v. 15, p. 616–621, 2019.
- CABRAL, V. G. *et al.* Uso excessivo de anabolizantes e suas repercussões psiquiátricas. *Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 9, p. 1069–1079, 2023.
- Díaz-García, J. D. *et al.* Lesión hepática inducida por fármacos secundaria al uso de esteroides anabólicos. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 85, n. 1, p. 92–94, 2020.
- DINIZ, G. D. A. R. & MUNIZ, B. V. Uso de esteroides anabolizantes e os efeitos psicológicos. *Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT*, v. 2, p. 1–14, 2020.
- EL-RESHAID, W. *et al.* Complementary Bodybuilding: A Potential Risk for Permanent Kidney Disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, v. 2, n. 2, p. 326–331, 2018.
- FREITAS, N. C. D. *et al.* O uso de esteroides androgênicos anabolizantes por praticantes de musculação. *South American Journal of Basic Education Technical and Technological*, v. 6, n. 2, p. 335, 2019.
- GOH, H. G.; LEE, Y. J.; KIM, T. H. Severe Persistent Jaundice after the Abuse of an Anabolic Androgenic Steroid Analogue. *The Korean Journal of Gastroenterology*, v. 76, n. 6, p. 167–170, 2020.
- HERNÁNDEZ-GUERRA, A. I. *et al.* Sudden Cardiac Death in Anabolic Androgenic Steroids Abuse: Case Report and Literature Review. *Forensic Sciences Research*, v. 4, n. 3, p. 267–273, 2019.
- JØRSTAD, M. L. *et al.* Clustering psychopathology in male anabolic–androgenic steroid users and nonusing weightlifters. *Brain and Behavior*, v. 13, e3040, 2018. Disponível em <https://doi.org/10.1002/brb3.3040>.
- KANTARCI, U. M. *et al.* Evaluation of anabolic steroid induced renal damage with sonography in bodybuilders. *Epidemiology and clinical medicine*, v. 58, n. 11, p. 1681–1687, 2018.
- KINTZ, P. *et al.* Complete Post-mortem Investigations in a Death Involving Clenbuterol After Long-term Abuse. *Journal of Analytical Toxicology*, v. 43, n. 8, p. 660–665, 2019.
- LEHMANN, S. *et al.* Death after misuse of anabolic substances, *Forensic Science International*, v. 303, 2019.
- LING, C. *et al.* HCCs and HCAs in Non-cirrhotic Patients: What You See May Not Be Enough. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 64, p. 3440–3445, 2019.
- LUSETTI, M. *et al.* Appearance/Image and Performance-Enhancing Drug Users: A Forensic Approach. *The American journal of forensic medicine and pathology: official publication of the National Association of Medical Examiners*, v. 39, n. 4, p. 325–329, 2018.
- QUINTERO, A.; SCHEVERIN, N.; MAXIMILIANO, D. Rotura simultanea bilateral de tendón cuadricipital asociada a anabolizantes esteroideos. *Revista de la Asociación Argentina de Traumatología del Deporte*, v. 26, n. 1, p. 49–52, 2019.
- REARDON, C. L. & Creado, S. Drug abuse in athletes. *Substance Abuse and Rehabilitation*, v. 5, p. 95, 2014.
- SEARA, F. A. C.; OLIVARES, E. J.; NASCIMENTO J. H. M. Anabolic steroid excess and myocardial infarction: From ischemia to reperfusion injury. *Steroids*, v. 161, e108660, 2020.

SCARTH, M. *et al.* Psychopathology among anabolic-androgenic steroid using and non-using female athletes in Norway. *Journal of Psychiatric Research*, v. 155, p. 295-301, 2022.

MS. Ministério da Saúde. Aterosclerose e arteriosclerose. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/aterosclerose-e-arteriosclerose/>>. Acesso em: 28 jun. 2024.

OVIEDO, E. A. A. Análise dos efeitos do uso dos esteroides anabolizantes androgênicos: conhecer e prevenir. 2020. Monografia (Graduação em Educação Física) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

PALACIOS, D. P. *et al.* Daño hepático inducido por mesterolona: a propósito de un caso. *Gastroenterología y Hepatología*, v. 42, n. 10, p. 629-630, 2019.

PIMENTEL, Á. B. N. M. *et al.* Análise da perda da função renal em jovens e adultos usuários de anabolizantes sintéticos. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 9, n. 2, p. 1078, 2021.

WINDFELD-MATHIASSEN, J. *et al.* Male Fertility Before and After Androgen Abuse, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 2, p. 442–449, 2021.

Capítulo 18

ABORDAGEM DO DIABETES MELLITUS TIPO II EM IDOSOS

AUGUSTO ASTOLFI BASILE¹
LUCAS ENDERLE DE MOURA¹
PEDRO HENRIQUE SILVEIRA DA COSTA¹
GUILHERME JENSEN PRADO¹
LUCAS NEVES DE OLIVEIRA¹
ALLAN DALPIAZ DE ALMEIDA²
MILENE GONÇALVES CONTE⁴
CAROLINA CARLESSO DE FREITAS²
ARTHUR NEDEL SILVEIRA MALDANER²
VALENTINA BRATTI DE NADAL²
PEDRO AUGUSTO VAN DER SAND GERMANI²
LUIZ EDUARDO DE COSTA GÓES²
FLAVIA PENSO BERGAMASCHI²
ANTÔNIO CARLOS SCAPINI³
EMÍLIO KEIDANN NETO²

¹Discente – Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

²Discente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

³Discente – Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES)

⁴Discente – Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS)

Palavras-chave: DM II em Idosos, Diabetes Mellitus tipo II em Idosos

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença muito prevalente na população idosa, que no Brasil, é compreendida pelos indivíduos com idades acima de 60 anos. Para esse grupo etário, o tratamento medicamentoso, apesar de ser semelhante ao prescrito a adultos jovens, apresenta peculiaridades em função de diversos fatores recorrentes no processo de envelhecimento, tais como: declínio cognitivo, perda de tônus muscular e sarcopenia, perda de autonomia, polifarmácia, maior número de comorbidades, resposta contrarregulatória menos efetiva, entre outros aspectos (MOURA *et al*, 2023). Além disso, idosos com DM têm aumento substancial no risco de desenvolverem lesões microvasculares e cardiovasculares. Paralelamente, indivíduos com idades superiores a 65 anos são sistematicamente removidos da grande maioria dos ensaios clínicos para o tratamento de diabetes, o que torna o manejo mais complexo para esse grupo etário (KIRKMAN *et al*, 2012).

MÉTODO

Inicialmente, chama-se a atenção para a abordagem metodológica empregada na análise do problema patológico em questão. Nesse contexto, realizou-se uma revisão abrangente da literatura, utilizando pesquisa em bancos de dados - PubMed, Scielo, *UptoDate* - com os descritores específicos: *Diabetes Mellitus in Older Adults*; DMII, Diabetes Mellitus em Idosos. Realizou-se, também, a consulta de referenciais, que incluem os protocolos atualizados da Sociedade Brasileira de Diabetes, do Ministério da saúde, da Sociedade Americana de Diabetes e do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC). Assim, por meio de uma minuciosa análise das informações, o capítulo discute de forma abrangente, sucinta e atualizada os diversos aspectos relacionados à DMII, incluindo

sua definição, incidência populacional, causas, mecanismos fisiopatológicos, sintomas clínicos, métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e manejo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes mellitus atinge parcela significativa da população idosa; nos EUA, estima-se que mais de 25% da população com idade superior a 65 anos são portadores dessa comorbidade (KIRKMAN *et al*, 2012). Concomitantemente, o fato de haver poucas pesquisas direcionadas especificamente para esse público, dificulta a elucidação do tema (KIRKMAN *et al*, 2012). Assim, o entendimento da heterogeneidade do grupo para o tratamento dessa comorbidade é fundamental para o melhor atendimento da população, assim como para a melhoria da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade relacionada ao diabetes mellitus em idosos (MOURA *et al*, 2023).

Conceito

O diabetes melito é uma doença crônica que interfere na maneira em que o corpo transforma alimento em energia. Em linhas gerais, se divide em tipo 1, tipo 2 e gestacional (CDC, 2024). Neste capítulo, abordar-se-á a forma mais comum em idosos, o Diabetes Mellitus tipo 2. O DMII consiste na resistência do organismo à ação da insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas. Assim, há crescente produção de insulina por parte do pâncreas, que eventualmente não é capaz de produzir suficientemente para vencer a resistência insulínica, fato que implica o aumento da quantidade de glicose sérica e, passando pelo período de pré-diabetes, tem-se o diabetes melitos tipo 2 (CDC, 2024). A DMII, segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), não possui causas completamente definidas, acredita-se que seja uma combinação de fatores genéticos e ambientais.

Além disso, em razão do envelhecimento, o idoso apresenta alterações nas funções metabólicas do organismo, como modificações estruturais e funcionais da musculatura, ou inatividade, que favorecem a intolerância à glicose e a resistência insulínica (QUEIROZ *et al*, 2009).

Epidemiologia

O diabetes melito tipo 2 é uma doença muito prevalente na população mundial, e é responsável por mais de 90% de todos os casos de diabetes no mundo. Nos EUA, estima-se que a prevalência gire entre 22 e 33% da população de idosos, que por se tratar de um país desenvolvido, a terceira idade é compreendida a partir dos 65 anos (KIRKMAN *et al*, 2012). A variação nesse percentual se dá pelo fato de haver mais de um critério diagnóstico para DMII (KIRKMAN *et al*, 2012). Em relação ao Brasil, dados da Vigitel, disponíveis no Observatório Aps, mostravam, em 2023, nas capitais brasileiras, 1.255.902 pessoas com mais de 65 anos diagnosticadas com DM, tipo 1 ou 2, uma prevalência de 30,4% nessa faixa etária. Ademais, de acordo com a IFD, o Brasil está entre os 10 países com a maior proporção de casos de diabetes não diagnosticados, com aproximadamente 32% dos casos não diagnosticados.

Diagnóstico de DMII

A princípio, o diagnóstico de DMII é feito através de exames laboratoriais relacionados à glicemia, como glicemia em jejum, teste de tolerância à glicose e hemoglobina glicada, baseando-se em parâmetros pré-estabelecidos por alguma autoridade no assunto. No Brasil, por exemplo, utiliza-se parâmetros da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Tais exames são solicitados, geralmente, em 2 casos: quando o paciente se enquadra em grupos de risco, também pré-definidos pela SBD; ou quando sintomas clínicos sugerem a presença da doença. No

entanto, um quadro de DM II pode ser completamente assintomático, o que contribui, muitas vezes, com períodos longos entre o início da doença e o diagnóstico e, consequentemente, com os altos índices de casos não diagnosticados.

Além disso, convém ressaltar que o descontrole da doença, que ocorre nos casos não diagnosticados, promove deficiência visual, úlceras de membros inferiores com difícil cicatrização, doenças cardíacas ou acidentes vasculares cerebrais, que são as principais consequências da doença (IDF, 2021). No idoso, a expressão clínica do diabetes sem controle acontece, geralmente, por meio de doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, arteriopatia periférica, complicações típicas do diabetes a longo prazo. Ou ainda, por infecções recorrentes, polidipsia, poliúria, fadiga, visão turva, impotência em homens ou aumento do apetite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Manejo do Diabetes em Idosos

No caso de pacientes idosos independentes, com a funcionalidade preservada e bom estado de saúde, o manejo é muito semelhante ao de um paciente não idoso. Porém, o idoso pode apresentar particularidades que, visando oferecer a melhor assistência possível, o profissional da saúde precisa levar em conta (TRATADO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016). Sendo assim, ao estabelecer o diagnóstico, ou ao iniciar o manejo, o profissional precisa avaliar, por exemplo, a expectativa de vida do idoso, a presença de morbididades, a presença de manifestações já existentes da doença, as medicações em uso, bem como a adesão aos medicamentos, o grau de dependência, o grau de funcionalidade, o apoio familiar, como, também fazer uma revisão dos principais órgãos e sistemas alvos de lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Diante dessas informações o profissional poderá classificar o idoso em diferentes grupos e decidir o seu tratamento, assim como as suas metas glicêmicas. Visto que o tratamento e suas metas variam de acordo, por exemplo, com a capacidade funcional e o grau de comprometimento do idoso. Além disso, conhecendo o regime terapêutico em uso, poderá evitar interações medicamentosas prejudiciais. Ademais, poderá prever quadros de hipoglicemia, que estão relacionados com o uso de polifarmácia, capacidade funcional e mobilidade do idoso, alterações cognitivas, morbidades presentes, dentre outros. E que podem acarretar sérias consequências, como quedas, aumento do risco de infarto do miocárdio, alterações cognitivas e, até mesmo, coma ou morte. Diante disso, vê-se, então, a necessidade de uma avaliação ampla do paciente idoso para ofertar o melhor manejo possível da doença e, assim, possibilitar uma melhor qualidade de vida (MOURA *et al*, 2023).

Comorbidades Comuns em Idosos que Interferem no Tratamento para DM II

A presença de câncer, artrite reumatóide, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), depressão grave, enfisema pulmonar, Mal de Parkinson, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal crônica (IRC) classe III ou superior são situações clínicas que definem um idoso com comorbidade crônica (TRATADO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016). Nesse norte, o idoso que reúne múltiplas dessas comorbidades, em associação com o leve/moderado comprometimento funcional e cognitivo, é classificado como idoso comprometido. Já aquele idoso, cujo comprometimento funcional e cognitivo é grave, em associação com câncer metastático, insuficiência cardíaca classe IV, doença pulmonar que demanda oxigeniote-

rapia e diálise, é classificado como muito comprometido (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

A diferenciação do grau de comprometimento do idoso exerce papel fundamental nas metas terapêuticas, dado que, quanto mais comprometido é o quadro clínico do paciente, menor será a HbA1c alvo do tratamento, sendo respeitado, sobretudo, o objetivo de evitar os sintomas de hipoglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Metas Glicêmicas

Em pacientes com diabetes, o controle glicêmico deve ser personalizado conforme a situação clínica (TRATADO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016). Os parâmetros avaliativos primordiais são a hemoglobina glicada (HbA1c) e as glicemias capilares de jejum, nos períodos pré-prandial, 2h após as refeições e ao deitar (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Portanto, tem-se, para o idoso diagnosticado com diabetes mellitus tipo 2, as seguintes metas glicêmicas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023):

A) Idoso saudável:

- . Hb1Ac: entre 7% e 7,5%.
- . Glicemia jejum: entre 80-130 mg/dL.
- . Glicemia 2h: <180 mg/dL.

B) Idoso comprometido:

- . Hb1Ac: <8%.
- . Glicemia jejum: entre 90-150 mg/dL.
- . Glicemia 2h: <180 mg/dL.

C) Idoso muito comprometido.

- . A meta é atingir uma HbA1c que evite sintomas de hiperglicemia ou hipoglicemia.
- . Glicemia jejum: entre 100-180 mg/dL.

O controle glicêmico é decisivo para prevenir as complicações micro e macrovasculares do diabetes mellitus. Ensaaios clínicos randomi-

zados (ADVANCE *et al*, 2008) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo no diabetes tipo 2 (DM2), e mostraram que a redução da HbA1c para abaixo de 7% promove diminuição dos desfechos microvasculares, a exemplo da retinopatia, da doença renal e da neuropatia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

Abordagem Medicamentosa

É recomendada, antes do início do tratamento, a avaliação da classe funcional do idoso, para a fidedigna adequação das metas glicêmicas (TRATADO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016). Em prol dessa lógica, prioriza-se a escolha do tratamento da hiperglicemia no idoso com base no risco de hipoglicemias, conforme as características individuais, para minimizar o risco de eventos cardiovasculares, quedas, hospitalização e demência (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Para os pacientes idosos com funcionalidade preservada e bom estado geral de saúde, o tratamento da DM2 segue alinhado àquele proposto para pacientes não idosos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). Ou seja, tem-se, para o início do tratamento, a prescrição da Metformina, em dose inicial de 500 mg, com duas tomadas diárias, sendo uma pela manhã e a segunda ao jantar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

No que se refere à metformina, é fundamental que se tenha sob vigilância os parâmetros renais (GOODMAN & GILMAN, 2019). A dose da metformina deverá ser reduzida em 50% quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) estiver entre 30-45 mL/min/1,73 m² e o tratamento deverá ser interrompido se a TFGe estiver abaixo de 30 mL/min/1,73 m², devido ao risco de acidose láctica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). Ademais, os

níveis de vitamina B12 deverão ser avaliados anualmente após 4 anos de início da metformina, em virtude do risco de deficiência. Se necessário, os níveis dessa vitamina deverão, invariavelmente, ser repostos (GOODMAN & GILMAN, 2019).

Em idosos diabéticos, eutróficos ou com excesso de peso, considera-se a ministração dos inibidores do SGLT2, a fim de minorar a hospitalização por insuficiência cardíaca, a morte cardiovascular e o avanço da doença renal. De igual forma, idosos diabéticos com excesso de peso (IMC > 27 kg/m²) são beneficiados pelo uso de agonistas do receptor de GLP-1, para a redução de eventos cardiovasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Algumas considerações suscitam relevante atenção ao manejo farmacológico do idoso frágil com diabetes mellitus tipo 2. Em pacientes idosos frágeis de baixo peso (IMC < 22 kg/m²) e com HbA1c < 10%, o tratamento deve considerar, inicialmente, a utilização dos fármacos inibidores da DPP-4, em monoterapia, uma vez que estes não resultam em perda de peso e hipoglicemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023). De forma alternativa, podem-se utilizar a gliclazida MR ou a metformina XR em baixas doses. Ademais, pode-se considerar o uso de insulina basal, dada a eficácia do efeito anabólico desta (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

Em idosos em uso de insulina NPH e com quadros graves ou frequentes de hipoglicemias, a recomendação consiste no uso de análogo de duração longa ou ultralonga (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

No entanto, salienta-se que, em idosos frágeis já em uso de insulina basal, preferencialmente, considera-se o uso de combinações com baixo potencial para hipoglicemia (TRATADO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2016), como os antidiabéticos orais ou combinações

com agonistas do receptor de GLP-1 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2023).

CONCLUSÃO

A diabetes mellitus tipo II, tendo em vista sua alta prevalência e divergências em relação ao seu manejo, se faz um entrave à saúde pública no Brasil. Se, por um lado, ao se seguirem os *guidelines*, pode-se fazer o diagnóstico com facilidade na maioria dos casos e manejá-los

corretamente, por outro, uma conduta errada leva à iatrogenia. O material aqui disponível expõe, de maneira breve e descomplicada, o manejo adequado para cada perfil de paciente.

A consulta em diretrizes e artigos atualizados, tais como Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Americana de Diabetes e *Centers of Disease Control* (EUA) garante que o profissional terá acesso à melhor proposta de conduta disponível para a diabetes mellitus tipo II em idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATLAS DO DIABETES DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DO DIABETES, 10ª ed., p. 14.

GOLDMAN, L., SCHAEFER, A. Goldman-Cecil Medicine, 26 ed., 2020, Cap 115, p. 769-72, cap 216, p.1489-505

CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA: ENVELHECIMENTO E SAÚDE DA PESSOA IDOSA. Ministério da Saúde, 2006.

DIABETES GUIDELINE, 2023: American Diabetes Association, disponível em: https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023, disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>.

FABIO MOURA, JOÃO EDUARDO NUNES SALLES, FERNANDO VALENTE, BIANCA DE ALMEIDA-PITTO, REINE MARIE CHAVES FONSECA, SAULO CAVALCANTI. Abordagem do paciente idoso com diabetes mellitus. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. DOI: 10.29327/5238993.2023-3, ISBN: 978-85-5722-906-8.

FREITAS, E.V.; PY, L.; NERI, A. L.; CANÇADO, F. A. X.C.; GORZONI, M.L.; DOLL, J Tratado de Geriatria e Gerontologia. 4ª. Edição. Grupo Editorial Nacional (GEN), 2016, p 1159-75.

KIRKMAN MS, BRISCOE VJ, CLARK N, FLOREZ H, HAAS LB, HALTER JB, HUANG ES, KORYTKOWSKI MT, MUNSHI MN, ODEGARD PS, PRATLEY RE, SWIFT CS. Diabetes in older adults. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12): p. 2650-64. doi: 10.2337/dc12-1801. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100048; PMCID: PMC3507610.

OBSERVATÓRIO APS, UMANE. disponível em: <https://observatoriodaaps.com.br/tema/diabetes>.

PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L, *et al.* ADVANCE Collaborative Group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med, 2008. doi:10.1056/NEJMoa0802987

QUEIROZ, ANDRÉIA CRISTIANE CARRENHO E CARDOSO JR., CRIVALDO GOMES E FORJAZ, C. L. M. (CLÁUDIA LÚCIA MORAES). Treinamento resistido e resistência à insulina no envelhecimento. Revista Socep - Sociedade Brasileira de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 19, n. 2, p. 29-34, 2009. Tradução. Disponível em: <http://www.socesp.org.br/frameset.asp?destino=http://200.220.14.51/revistasocesp/index1.asp>. Acesso em: 24 abr. 2024.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição 01

EP EDITORA
PASTEUR

ÍNDICE REMISSIVO

<i>Abordagens Personalizadas</i>		<i>Esteroides Anabolizantes</i>	134
<i>Abuso de Substâncias</i>	134	<i>Glicemia</i>	115
<i>Adrenalite Autoimune</i>	83	<i>Hashimoto</i>	91
<i>Aldosterona</i>	34	<i>Hiperaldosteronismo Primário</i>	34
<i>Atenção Primária à Saúde</i>	44	<i>Hipertensão</i>	34
<i>Autoanticorpos</i>	107	<i>Hipertireoidismo</i>	52
<i>Autoimunidade</i>	52	<i>Hipertrofia Cardíaca</i>	122
<i>Autoimunidade Endocrinológica</i>	107	<i>Hipocortisolismo</i>	83
<i>Deficiência de Testosterona</i>	98	<i>Hipogonadismo</i>	98
<i>Depressão</i>	98	<i>Hipotireoidismo</i>	59
<i>Diabetes</i>	29	<i>Insuficiência Adrenal</i>	83
<i>Diabetes Mellitus tipo 1</i>	115	<i>Insulina</i>	115
<i>Diabetes Mellitus tipo II em Idosos</i>	145	<i>Levotiroxina</i>	59
<i>Diagnóstico</i>	69	<i>Manejo</i>	69
<i>Disfunção Tireoidiana</i>	59	<i>Menopausa</i>	13
<i>DM II em Idosos</i>	145	<i>Obesidade</i>	1, 29
<i>Doença de Graves</i>	52	<i>Reposição Hormonal</i>	13
<i>Doenças</i>	1	<i>Síndrome de Cushing</i>	69
<i>Doenças Autoimunes</i>	107	<i>Terapia</i>	13
<i>Efeitos Adversos</i>	134	<i>Terapia de Reposição Hormonal</i>	98
<i>Efeitos Colaterais</i>	128	<i>Terapias Inovadoras</i>	
<i>Emagrecimento</i>	29	<i>Testosterona</i>	122, 128
<i>Endocrinologia</i>	1, 44	<i>Tireoidite de Hashimoto</i>	91
<i>Endometriose</i>		<i>Tireoidite Linfocítica Crônica</i>	91
<i>Esteróide Anabolizante Androgênicos</i>	122, 128	<i>Tireoidites</i>	44