

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Vitória Borges Polachini

Etelma Vascão

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II



Endocrinologia e Medicina Estética

O caminho para compreender as doenças metabólicas,
hormonais e autoimunes

Edição II

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Beatriz Marques de Oliveira
Deisy Marlene Mioranza
Felipe Vieira Schlumberger
Gabriela Beatriz de Sousa
Gabriella Bianco Angri
Gabriela Rodrigues Moreira
Letícia Appolinario Vieira
Leticia Fernandes de Freitas
Luana de Araújo Santos
Lucas de Moraes Franco
Maria Manuela Nunes Carneiro
Mariana Pina Mauriz
Miguel Ramos de Oliveira
Raphael Alexandre Edlinger
Vitória Borges Polachini
Etelma Vascão



2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

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

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

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

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

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

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

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

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

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

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

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

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

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia/ FREITAS, G.B.L; OLIVEIRA, B.M.;
MIORANZA, D.M. *et al.*- Irati: Pasteur, 2024.
1 livro digital; 124 p.; ed. II; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-156-0
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-156-0>
1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia 4. Tratamento Farmacológico
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

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.

Boa leitura.

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 II

P EDITORA
PASTEUR

Sumário

Capítulo 1

CONSEQUÊNCIAS NEGATIVAS DO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS EM HOMENS..... 1

Capítulo 2

OS EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA MENOPAUSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 11

Capítulo 3

A IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE DO HIPERTIREOIDISMO GESTACIONAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 24

Capítulo 4

MODELOS EXPERIMENTAIS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ROEDORES: MÉTODOS DE INDUÇÃO E APLICAÇÕES 34

Capítulo 5

ASPECTOS CLÍNICOS - EPIDEMIOLÓGICOS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA 47

Capítulo 6

O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SAÚDE ENDÓCRINA..... 54

Capítulo 7

PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS CAUSADAS PELO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES NO HOMEM E NA MULHER..... 66

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

P EDITORA
PASTEUR

Sumário

Capítulo 8

DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO DO HIPOTIREOIDISMO: ABORDAGEM INICIAL E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA 71

Capítulo 9

ASSOCIAÇÃO ENTRE O HÔRMONIO CORTISOL E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR 76

Capítulo 10

TERAPIAS ENDÓCRINAS E ESTÉTICAS PARA OBESIDADE: MEDICAMENTOS, HORMÔNIOS E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS COMBINADOS 81

Capítulo 11

DEFICIÊNCIA ENERGÉTICA RELATIVA NO ESPORTE E SUAS ALTERAÇÕES ENVOLVENDO A TRÍADE DA MULHER ATLETA 86

Capítulo 12

O USO DA SEMAGLUTIDA PARA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL EM PACIENTES COM OBESIDADE 93

Capítulo 13

ANÁLISE DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E SEUS EFEITOS SOBRE O CÂNCER DE MAMA 100

Capítulo 14

DIABETES MELLITUS TIPO 2: TRATAMENTOS ESTABELECIDOS E EMERGENTES .. 105

Capítulo 1

CONSEQUÊNCIAS NEGATIVAS DO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS EM HOMENS

BRUNA REIS DORNAS FERREIRA¹
JULIANA CAMPOS PENA¹
MARIA LUÍSA ARAÚJO DOS SANTOS¹
LUCAS FERREIRA ALVES²

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

²Orientador – Graduado em Farmácia Generalista pela Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFSJ. Pós-Doutorando em Patologia (UFMG), Doutor em Fisiologia e Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas/Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Pós-graduado em Farmácia Estética. Professor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG) e da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS). Trabalha com Harmonização Orofacial, com foco em procedimentos injetáveis.

Palavras-chave: Esteroides Anabólicos Androgênicos; Anabolizantes; Efeitos Colaterais

INTRODUÇÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são drogas que possuem a testosterona como base, um hormônio produzido naturalmente nas glândulas suprarrenais e testículos. De modo geral, os anabolizantes representam uma infinidade de substâncias que podem ser utilizadas para melhorar a aparência com fins estéticos e incrementar o desempenho físico (ROCHA *et al.*, 2014; AL-SHAREFI & QUINTON, 2020), podendo ser divididos em dois grupos: de consumo oral, que possuem meia-vida curta e incluem o stanozolol e a oxandrolona, por exemplo; e os que são administrados por outras vias que não o canal alimentar, ou injetáveis, com meia-vida mais longa, pois a corrente de porção ácida faz com que sua liberação no organismo seja retardada (EL OSTA *et al.*, 2016). O efeito de hipertrofia muscular deve-se aos EAA serem:

“análogos sintéticos da testosterona e derivados, manipulados laboratorialmente para maximizar os efeitos anabólicos e minimizar os efeitos laterais androgênicos [...] o principal mecanismo de ação dos EAA é a estimulação nuclear da transcrição de DNA promovendo o aumento da massa muscular ao induzir a hipertrofia das fibras tipo I e II e também a diferenciação das células progenitora” (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

Porém, eles também são utilizados para tratamentos de patologias como hipogonadismo, deficiências do metabolismo proteico, câncer de mama, osteoporose, entre outras (MULAW-KAR *et al.*, 2023). Entretanto, segundo Santos e Pereira (2023), “[o]s seus principais consumidores são identificar *weightlifters* masculinos entre os 20 e os 30 anos”, prevalecendo, portanto, o seu uso para fins estéticos.

O motivo da escolha do tema do presente trabalho se deve a relevância do tema tendo em vista a crescente quantidade de usuários de EAA que, muitas vezes, fazem o uso desse hormônio de forma inadequada e sem supervisão profissional, acarretando diversos efeitos colaterais e prejuízos à saúde do usuário. Nos Estados Unidos, por exemplo, há cerca de 3 milhões de usuários de EAA (EL OSTA *et al.*, 2016), muitos dos quais atletas profissionais e amadores que fazem uso de maneira suprafisiológica, uma tendência similar no restante do mundo (ROCHA *et al.*, 2014). Desse modo, constitui-se um problema de escala global, devido ao que Al-Sharefi e Quinton (2020) denominam de um “*global tsunami of testosterone prescriptions*”, ainda mais considerando que o consumo “inicia-se geralmente em idades jovens (durante ou logo a seguir à adolescência)” (ROCHA *et al.*, 2014) e que sua aquisição está cada vez mais fácil através da internet (MCBRIDE *et al.*, 2018). Tendo isso em vista, o uso desacompanhado de EAA entre a população masculina vem crescendo de forma preocupante, principalmente entre jovens praticantes de musculação, que buscam o efeito anabólico do fármaco sobre a massa muscular, desconsiderando as ações androgênicas que frequentemente se associam ao seu uso (SOUZA *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2014; AL-SHAREFI & QUINTON, 2020).

No entanto, apesar de muitas vezes considerado, o consumo indiscriminado de EAA pode acarretar diversos efeitos prejudiciais no usuário do sexo masculino, principalmente no sistema geniturinário, como disfunção erétil e perda da capacidade reprodutiva (ARMS-TRONG *et al.*, 2018; EL OSTA *et al.*, 2016), o sistema cardiovascular e endócrino, bem como efeitos de caráter infeccioso, psicológico e no perfil lipídico (ROCHA *et al.*, 2014). Em relação ao acometimento endócrino, os altos níveis

de androgênios na circulação corporal podem inibir a síntese do hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) através do mecanismo de feedback negativo. Esse mecanismo ocasiona diminuição na produção de andrógenos testiculares associado à redução da espermatogênese, logo, provocando atrofia dos túbulos seminíferos, estruturas produtoras de espermatozoides, com consequente atrofia dos testículos (SANTOS & PEREIRA, 2023).

Ademais, a diminuição dos níveis de testosterona em consumidores crônicos de EAA corrobora para a desregulação intracelular dos mensageiros, podendo causar comprometimento na frequência, amplitude e rigidez das ereções penianas. No organismo dos usuários crônicos de EAA do sexo masculino, pode ocorrer dependência da hiper-suplementação de testosterona, efeito percebido somente após a interrupção do uso do fármaco (SANTOS & PEREIRA, 2023).

Tendo isso em vista, o presente estudo, através de revisão de literatura, objetiva identificar as consequências negativas mais frequentes do uso de EAA por homens, abordando os mecanismos pelos quais esses efeitos adversos são desencadeados.

MÉTODO

Esta pesquisa se propõe a realizar uma revisão sistemática de literatura sobre o uso de esteroides. O estudo foi estruturado a partir de uma seleção rigorosa de artigos científicos que versam sobre o tema, que foram selecionados a partir de critérios previamente estabelecidos a partir dos objetivos da pesquisa e dos resultados almejados.

Tendo isso em vista, a pesquisa foi estruturada tendo como base os seguintes elementos:

formulação de uma pergunta de pesquisa; pesquisa bibliográfica em base de dados (Capes, PubMed, Google Acadêmico e Scielo); seleção dos estudos a serem analisados com base em critério temporal (2009-2024) e de qualidade das pesquisas realizadas; leitura dos trabalhos selecionados; síntese dos dados encontrados; e, por fim, apresentação dos resultados encontrados.

Foi realizada uma extensa revisão sistemática, a partir de pesquisa bibliográfica e levantamento em março de 2024 nos bancos de dados de pesquisas científicas citadas no parágrafo anterior. Para seleção das pesquisas nas bases de artigos científicos foram utilizadas palavras-chaves como “*consequences use of AAS*”, “*anabolic steroids*”, “*cardiovascular effects*”, “*infertility*”, “*androgen abuse*”, “*adverse effects*”, que foram combinados com conectores “AND” e “OR” a partir da palavra-chave “AAS”. A busca englobou a literatura em português e na língua inglesa. A pesquisa restringiu-se a estudos publicados entre 2009 e 2024, dando ênfase nos estudos mais recentes, e os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência, atualidade e menor risco de vies.

Desse modo, a pergunta de pesquisa que conduziu o estudo foi: quais os efeitos adversos do uso de anabolizantes por homens? Tendo em vista a finalidade de realizar uma revisão sistemática de literatura a partir de artigos previamente selecionados nas bases de dados acima mencionadas, a pesquisa tem caráter qualitativo e se baseia em sua totalidade em fontes secundárias. Como apresentado na seção Resultados, o levantamento desses estudos publicados nos sites acadêmicos resultou na seleção de 10 publicações pertinentes à temática investigada.

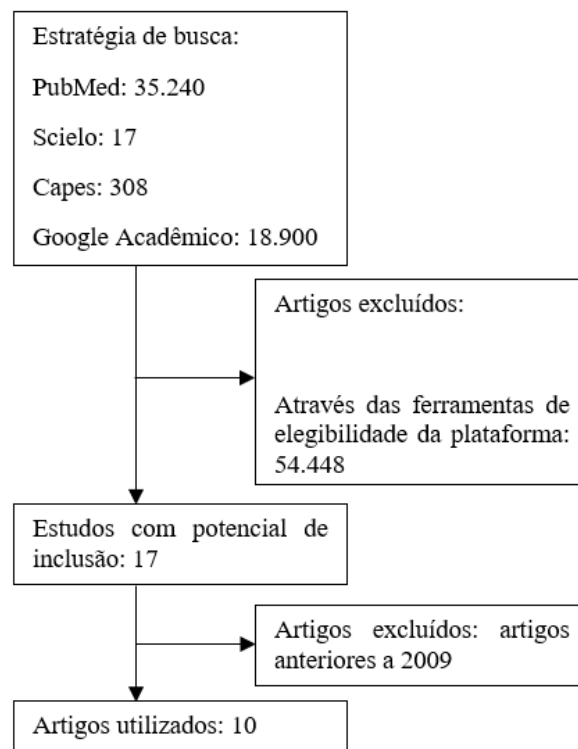
A abordagem se deu, inicialmente, com a análise dos seguintes elementos: título, resumo e palavras-chaves, para realizar uma correlação

entre o tema do artigo e o tema proposto do seguinte trabalho. O foco nos efeitos negativos em homens jovens (entre 20 e 30 anos) deve-se, como argumentado acima, à prevalência do gênero e faixa-etária entre os principais usuários. Foram excluídos, também, artigos publicados anteriormente ao ano de 2009, considerando publicações mais recentes como mais adequadas tendo em vista a evolução dos estudos. Posteriormente, as publicações foram sintetizadas em uma tabela, estruturada em torno de cinco elementos: título do artigo, autores, ano da publicação, metodologia utilizada, e efeitos adversos do uso de anabolizantes encontrados no estudo. Por fim, foi realizada uma leitura rigorosa dos artigos selecionados, de modo que suas conclusões foram sintetizadas na seção Conclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos estudos utilizados nesta revisão de literatura ocorreu a partir da seleção nas bases de dados citadas na seção Metodologia, seguida pela eliminação de trabalhos que encontram-se duplicados e com data de publicação anterior a 2009. Tal processo foi sintetizado abaixo (**Fluxograma 1.1**). Os estudos escolhidos são heterogêneos em termos temáticos (critérios de diagnóstico, melhores práticas de tratamento, efeitos na fertilidade masculina, por exemplo) quanto em termos metodológicos (revisões de literatura, *surveys*, dentre outros). Desse modo, ao ampliar o escopo de pesquisa, conseguiu-se uma abordagem mais completa sobre os efeitos negativos do uso de EAA em indivíduos do sexo masculino, de modo a possibilitar que seus resultados possam ser reproduzidos de maneira mais confiável.

Fluxograma 1.1 Fluxograma da descrição do processo de busca e seleção dos estudos



Os artigos selecionados reafirmam contundentemente que o uso suprafisiológico de EAA resulta em uma diversidade de consequências negativas para os usuários, tanto homens quanto mulheres. Tais efeitos adversos são muitas vezes temporários, ocorrem após o corte do uso e tendem a ser revertidos após um ano, como a diminuição dos níveis de LH e FSH comparado a não usuários (MULAWKAR *et al.*, 2023). Entretanto, outros efeitos têm a possibilidade de ser permanentes, como o impedimento de crescimento de indivíduos em idade de crescimento e alteração da voz, no caso de mulheres (ROCHA *et al.*, 2014) e calvície (MULAWKAR *et al.*, 2023). Ademais, são enfatizados em grande parte dos estudos efeitos de caráter psíquico, como fortalecimento de quadros depressivos e aumento da agressividade (ROCHA *et al.*, 2014) e diminuição da libido (ARMSTRONG *et al.*, 2018). Por fim, evidencia-se que há uma predominância de pesquisas

que focam exclusivamente nos efeitos negativos na dimensão sexual e fertilidade masculina (ARMSTRONG *et al.*, 2018; EL OSTA *et al.*,

2016). Tais efeitos adversos foram listados abaixo (**Tabela 1.1**).

Tabela 1.1 Sintetização dos artigos selecionados para revisão

Título	Autores	Ano	Metodologia	Efeitos adversos do uso de EAA
<i>Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview</i>	SMIT, D.L. & DE RONDE, W.	2018	Clínica ambulatorial e sintetização dos dados a partir de dados quantitativos e qualitativos.	Acne; Diminuição da libido; Ginecomastia; Atrofia testicular; Agitação; Disfunção erétil; Problemas de humor; Edema; Insônia; Alopecia; Local de injeção infectado; Vício; Delírios; Pressão alta; Alterações hepáticas; Diminuição do HDL-colesterol.
Problemas relacionados ao uso de esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA) por praticantes de musculação e o papel do farmacêutico na educação destes atletas de modo a reduzir o uso indiscriminado	SOUZA, A. O. <i>et al.</i>	2013	Revisão de literatura	1-Endócrino/Reprodutivo Supressão da função testicular endógena; Ginecomastia; Alteração do metabolismo glicídico; 2-Cardiovascular: Diminuição de HDL e aumento de LDL; HAS; trombose e IAM; 4- Dermatológicas, Psicológicas e Musculoesqueléticas.
<i>Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations</i>	AL-SHAREFI, A. & QUINTON, R.	2020	Revisão de literatura	Policitemia secundária, doença cardiovascular, detecção de câncer de próstata subclínico, infertilidade
<i>Impact of anabolic androgenic steroids on sexual function</i>	ARMSTRONG, J. M. <i>et al.</i>	2018	Survey e estudo exploratório quantitativo e qualitativo	Diminuição da libido, disfunção erétil, diminuição da energia e depressão
<i>Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention</i>	CHEN, L. <i>et al.</i>	2019	Revisão de literatura	Não
<i>Anabolic steroids abuse and male infertility</i>	EL OSTA, R. <i>et al.</i>	2016	Revisão de literatura	Modificações nos espermatozoides; Acne; aumento da próstata; ginecomastia; icterícia colestática; neoplasias hepáticas, HAS, disfunções ventriculares; insuficiência renal; mudanças de humor; alteração da libido.

<i>The Availability and Acquisition of Illicit Anabolic Androgenic Steroids and Testosterone Preparations on the Internet</i>	MCBRIDE, J. A. <i>et al.</i>	2018	Pesquisa com fontes primárias	Infertilidade e disfunção sexual; impactos nos sistemas cardiovascular, hepático, hematológico, neurológico, psiquiátrico, dermatológico e endócrino.
<i>Use of Anabolic-Androgenic Steroids and Male Fertility: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	MULAWKAR, P. M. <i>et al.</i>	2023	Revisão de literatura e estudo exploratório quantitativo	Diminuição da libido e disfunção erétil; impactos na fertilidade; insuficiência gonadal secundária e primária; aumento do risco de mortalidade; hipogonadismo.
O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos – uma epidemia silenciosa	ROCHA, M. <i>et al.</i>	2014	Revisão de literatura	Endocrinológicos (ginecomastia, diminuição da espermatogênese, disfunção erétil, infertilidade) Cardiovascular (Risco de IAM, dislipidemia, alterações da coagulação) Musculoesqueléticos, Hematológicos, Hepáticos, Dermatológicos, Psiquiátricos, Urológicos.
Implicações do Consumo Abusivo de esteroides Anabolizantes na Saúde Sexual e Reprodutiva Masculina	SANTOS, J. & PEREIRA, B.	2021	Revisão de literatura	Redução da produção de androgênios testiculares e diminuição da espermatogênese, redução do volume ou atrofia testicular, disfunções sexuais.

Al-Sharefi e Quinton (2020), por exemplo, tratam sobre os efeitos adversos do uso excessivo de anabolizantes em sua revisão sistemática de boas práticas de diagnóstico e tratamento do hipogonadismo masculino. Os autores tratam especificamente de homens idosos e obesos que recebem doses de testosterona mesmo não tendo sido diagnosticados com hipogonadismo, alertando para a possibilidade de desenvolvimento de infertilidade e policitemia. Armstrong *et al.* (2018), por sua vez, argumentam, a partir de um *survey* com 321 homens entre 18 e mais de 65 anos, que o uso suprafisiológico de EAA pode resultar em disfunção erétil e diminuição da libido, mesmo que muitas vezes de caráter temporário.

Ademais, El Osta *et al.* (2016) evidenciam outros fatores associados ao uso *off-label* da terapia hormonal, especialmente a acne, alopecia e a ginecomastia, que podem resultar em efeitos de ordem psíquica, uma vez que afeta a dimen-

são estética procurada por muitos de seus usuários. Mulawkar *et al.* (2023) tratam de um aspecto de muita relevância e que até então não havia sido mencionado em outros trabalhos analisados: o impacto do uso de EAA nos níveis de FSH e LH, que tendem a perdurar por um ano após o fim do uso, e podem gerar, por exemplo, diminuição da produção de espermatozoides. Por fim, Rocha *et al.* (2014) realizam uma revisão mais ampla dos efeitos do uso de EAA, expandindo da dimensão majoritariamente do sistema reprodutivo masculino dos trabalhos anteriores para outras dimensões, por exemplo, endocrinológica, cardiovascular, musculoesquelética, dermatológica hematológica.

Desse modo, é possível argumentar que os artigos analisados e sintetizados na tabela anterior discutem de maneira ampla os efeitos adversos do uso de EAA em mulheres e, principalmente, em homens. Apesar de diferentes abordagens e focos, todos evidenciam que o uso

suprafisiológico, principalmente sem acompanhamento médico, resulta em uma multiplicidade de impactos negativos em homens usuá-rios. Elencam-se como principais fatores apon-tados pelos estudos a infertilidade, a disfunção erétil, diminuição da libido, efeitos cardiovas-culares, com aumento da propensão de acidente vascular cerebral e morte súbita, e psíquicos, especialmente a depressão e aumento da agres-sividade. A partir disso, serão discutidas e com-paradas as principais abordagens e argumentos na próxima seção.

O cenário atual revela um aumento expo-nencial no consumo de esteroides anabolizantes (EA), especialmente entre homens jovens na faixa etária de 16 a 30 anos. Motivados pela busca por um corpo escultural e pelo aprimora-mento do desempenho físico, esses indivíduos frequentemente se expõem aos perigos à saúde associados ao uso indevido dessas substâncias, de modo que o culto à aparência física e a di-mensão estética são alguns dos principais fato-res que levam indivíduos a utilizarem os EAA de maneira suprafisiológica (SOUZA *et al.*, 2013). Armstrong *et al.* (2018), por exemplo, argumentam que há, ao menos nos Estados Uni-dos, uma prevalência de "Homens caucasianos, com idade entre 18 e 44 anos, com níveis avan-çados de educação, renda acima da média e sta-tus de empregado" (ARMSTRONG *et al.*, 2018) usuá-rios de EAA. Ademais, evidenciam a promessa de ganho de massa muscular, a di-mensão estética e fatores ligados à dimensão se-xual, como "crescimento e desenvolvimento do pênis, das vesículas seminais e da próstata, bem como impactos sobre a libido, a excitação e o orgasmo" (ARMSTRONG *et al.*, 2018), como fatores que influenciam seu uso de maneira *off-label*. Desse modo, seria possível argumentar tanto que há uma prevalência do fator estético, evidenciada pela maioria dos artigos analisados (SOUZA *et al.*, 2013; ROCHA *et al.*, 2014;

MCBRIDE *et al.*, 2018; EL OSTA *et al.*, 2016), quanto uma utilização por indivíduos que sa-bem de seus potenciais riscos, por possuírem alto nível educacional e informações sobre o uso, e que, inclusive, remediam os efeitos com outros medicamentos (SOUZA *et al.*, 2013).

¹"Caucasian men, aged 18–44, with advanced levels of education, above average income, and employed status".

²"growth and development of the penis, seminal vesicles, prostate, as well as impacts on libido, arousal, and orgasm".

Tal crescimento do uso suprafisiológico, combinada ao fato de que os EAA "são extre-mamente eficazes na hipertrofia da muscula-tura, principalmente em altas doses" (SOUZA *et al.*, 2013), resulta em um possível problema de saúde pública em nível global (SMIT & DE RONDE, 2018). Ademais, a facilidade de com-pra, tanto através de profissionais que traba-lham em academia quanto online, é um fator que tem propiciado um aumento do uso.

McBride *et al.* (2018) argumentam que os EAA são facilmente comprados na internet, mesmo sem receita médica, implicando em uma facilidade do uso por aqueles que desejam uti-lizá-los para fins estéticos. Os efeitos do uso de EAA podem ser divididos em: 1- androgênicos, ou metabólicos, como "a redução de proteínas carreadoras de hormônios e aumento da síntese hepática dos fatores da coagulação, da triglice-rídeo lipase, da α 1-antitripsina, da haptoglobina e do ácido siálico. Eles também estimulam a se-creção de eritropoietina e diminuem os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL)." (SOUZA *et al.*, 2013); e 2- efeitos anabólicos, como a potencialização do aumento da massa muscular:

“promovendo aumento da força de contratili-dade e do volume da célula muscular, através dos seguintes mecanismos: incremento da ar-

mazenagem de fosfocreatina; balanço nitrogenado positivo; maior retenção de glicogênio; favorecimento da captação de aminoácidos; bloqueio do cortisol" (SOUZA *et al.*, 2013).

Entretanto, é crucial lembrar que apesar de os esteroides anabolizantes (EA) sejam utilizados no tratamento de diversas condições médicas, como hipogonadismo, deficiências do metabolismo proteico e osteoporose, seu uso crônico sem acompanhamento médico adequado pode interferir na saúde física e mental, especialmente pelos efeitos androgênicos. Desse modo, não representam um caminho seguro ou eficaz para alcançar o sucesso esportivo ou melhorar o visual corporal. O estudo clínico de Smit e de Ronde (2018), realizado na Holanda por um período de cinco anos (entre maio de 2011 e maio de 2016) a partir do estabelecimento de uma clínica ambulatorial pública na cidade de Haarlem, corrobora essa afirmação. Nesse período, dos 180 indivíduos que foram pacientes da clínica - dos quais 99% eram homens com idade entre 19 e 61 anos - em 96% dos casos foram relatados efeitos adversos.

El Osta *et al.* (2016) argumentam que dentre os efeitos negativos comumente associados ao uso de AAS, os autores destacam: acne, alopecia, disfunção erétil, ginecomastia e diminuição da libido, este último principalmente após o fim do uso. Tais efeitos são identificados também pelo *survey* realizado por Armstrong *et al.* (2018) com usuários e ex-usuários *off-label* de AAS, que englobou 321 homens em idade de 18 e + 65 anos. Os autores identificaram, de início, que o aumento do uso de AAS foi reportado como responsável pela manutenção da função erétil, entretanto aqueles que deixaram de usar AAS também associaram efeitos negativos de disfunção erétil (27%) e diminuição da libido (57%), mesma associação reportada por aqueles que fizeram uso prolongado e em maior frequência. Desse modo, Armstrong *et al.* (2018)

argumentam haver uma possível constituição de dependência da hiper-suplementação de AAS, pois há uma correlação inicial de uso com efeitos positivos sobre o corpo.

Já Mulawkar *et al.* (2023) realizaram uma revisão sistemática em 32 trabalhos selecionados que versam sobre os efeitos de AAS na fertilidade masculina. Segundo os autores, alguns dos efeitos negativos evidenciados na literatura médica são: nível mais baixo de FSH comparado a não usuários, porém uma diminuição temporária que tende a igualar os níveis após um ano do fim do uso de AAS; níveis mais baixos de LH, com tendência similar após um ano como FSH; encolhimento de testículos; ausência de espermatogênese; insuficiência gonadal secundária e primária; e baixa motilidade dos espermatozoides. Por fim, no estudo realizado por Smit e de Ronde (2018) em 20% dos pacientes foram relatados sintomas de disfunção erétil. Evidencia-se, assim, uma relativa concordância da literatura quanto aos efeitos negativos na dimensão da fertilidade masculina.

No entanto, a revisão de literatura realizada nos permitiu compreender que os efeitos negativos não se limitam à dimensão sexual ou ao aparelho reprodutivo masculino. Outros efeitos também reportados pelo *survey* de Armstrong *et al.* (2018) foram como diminuição da energia e depressão (ARMSTRONG *et al.*, 2018), chamando atenção para a dimensão psicológica. No estudo realizado por Smit e de Ronde (2018), por sua vez, foram relatados agitação durante os ciclos de aplicação, em 27% dos casos, e diminuição da libido, em 34%, agressividade, apneia do sono, comportamento de vício e insônia em, respectivamente, 11%, 1%, 4% e 6% dos indivíduos.

No entanto, há outros efeitos negativos identificados na literatura. Souza *et al.* (2013, p. 144) argumentam que para além dos efeitos en-

dócrino/reprodutivos e psiquiátricos, a literatura identificou também adversidades: 1- cardiovasculares (aumento do colesterol total, hipertensão e acidente vascular cerebral); renais (elevação dos níveis de creatina e tumor de Wilms); 2- hepáticas (lesão hepática, hepatite); 3- dermatológicas (acne e alopecia); 3- musculoesqueléticas (aumento do risco de lesão e necrose avascular da cabeça femoral). Além disso, através de uma revisão de literatura de artigos científicos publicados entre 2000 e 2014, Rocha *et al.* (2014) incluem os efeitos hematológicos, principalmente a policitemia pelo aumento dos níveis de eritrócitos, hemoglobina e hematócritos, infecciosos, especialmente abscessos e artrite séptica em locais de aplicação de EAA injetáveis, e urológicos, como hiperplasia, hipertrofia testicular, e, embora não haja evidências diretas sobre esse efeito adverso, câncros, pois há uma estimulação da próstata através do uso de EAA. Por fim, outras possíveis consequências do uso, que não foram evidenciadas em outros artigos, são indiretas, como a possibilidade de transmissão do vírus HIV pelo compartilhamento de injetáveis e possibilidade de piorar ou incitar quadros de apneia do sono (SOUZA *et al.*, 2013).

Apesar de grande parte da literatura analisada identificar que muitos dos efeitos negativos são temporários e tratáveis, sendo piores para homens adolescentes, com relatos de con-

sequências negativas mais graves escassos, especialmente problemas cardiovasculares, como enfarte do miocárdio e morte súbita, e/ou com menor potencial de danos à saúde são relatados por uma parcela considerável dos usuários de EAA, seria possível concluir que há uma robusta evidência médica dos efeitos negativos do uso de anabolizantes em homens. Logo, seria possível estabelecer uma correlação entre o uso e efeitos adversos na saúde.

CONCLUSÃO

A utilização de EAA tem crescido substancialmente em todo mundo, especialmente entre a população masculina e jovem por motivos estéticos. Apesar da importância para o tratamento de determinadas comorbidades, o uso suprafisiológico de EAA muitas vezes tem seus efeitos negativos desconsiderados, resultando em uma negligência por parte dos usuários das consequências adversas causadas pelo seu uso. É fundamental, portanto, tomar medidas para combater o uso indevido de EAA, especialmente entre a população jovem. Sendo assim, se faz necessária a realização de campanhas de conscientização sobre os perigos à saúde, fiscalização rigorosa da venda dessas substâncias e incentivo à prática de exercícios físicos saudáveis, tendo em vista a prevenção da problemática abordada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SHAREFI, A.; QUINTON, R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinology and Metabolism*, v. 35, p. 526–540, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760> pISSN 2093-596X.

ARMSTRONG, JM *et al.* Impact of anabolic androgenic steroids on sexual function. *Translational Andrology and Urology*, v. 7, p. 483–489, 2018. DOI: 10.23736/S0031-0808.22.04677-8.

CHEN, L. *et al.* Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 112, p. 1-13, 2019. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.046.

EL OSTA, R. *et al.* Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic and clinical andrology*, v. 26, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1186/s12610-016-0029-4.

MCBRIDE, JA *et al.* The Availability and Acquisition of Illicit Anabolic Androgenic Steroids and Testosterone Preparations on the Internet. *American journal of men's health*, v. 12, p. 1352–1357, 2018. DOI: 10.1177/1557988316648704.

MULAWKAR, PM. *et al.* Use of Anabolic-Androgenic Steroids and Male Fertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Human Reproductive Sciences*, v. 16, p. 268–285, 2023. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_90_23.

ROCHA, M. *et al.* O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.*, v.9, p. 98–105, 2009. DOI: <https://doi.org/10.10-16/j.rpedm.2014.09.002>.

SANTOS, J.; PEREIRA, B. Implicações do Consumo Abusivo de esteroides Anabolizantes na Saúde Sexual e Reprodutiva Masculina. *Acta Urológica Portuguesa*, v. 38-40, 2023. DOI: 10.24915/aup.159.

SMIT, DL.; DE RONDE, W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 76, p. 167-175, 2018.

SOUZA, A. *et al.* Problemas relacionados ao uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) por praticantes de musculação e o papel do farmacêutico na educação destes atletas de modo a reduzir o uso indiscriminado. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v. 25, p. 143-154, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e3.a2013.pp143-154>.

Capítulo 2

OS EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA MENOPAUSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

KAREN MACIELEN BARRÊTO MACIEL¹
MARINA BARBOSA BALDOINO¹
MARIA LUIZA MENDES RODRIGUES SOUSA¹
LAÍS PROCÓPIO GOVEIA¹
CRISTIANE VIVIANE SOUSA BARROS¹
MOISÉS FERNANDES SOARES JÚNIOR¹
DANILLO DA SILVA FROTA¹
MARIANE FERRAZ NUNES¹
THAYS KARINY LEAL DOS SANTOS¹
FRANKLIN CARVALHO KALUME¹
NOÉLIA MARIA DE SOUSA LEAL²

¹Discente – Medicina do Centro Universitário UniFacid – Teresina, Piauí, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Centro Universitário UniFacid – Teresina, Piauí, Brasil.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal; Menopausa; Efeitos Adversos

INTRODUÇÃO

A menopausa é uma das fases do climatério e ocorre como consequência do envelhecimento. A média de idade para ocorrência, descrita em estudos populacionais, é de 51 anos, podendo ser acelerada por alguns fatores como o tabagismo. Ela representa um evento fisiológico decorrente da interrupção definitiva da ovulação, resultante da perda da função folicular ovariana e é reconhecida após 12 meses de amenorreia. Nesse período, as alterações nos níveis circulantes dos esteroides sexuais afetam a atividade reprodutiva, outros órgãos e suas funções sendo necessário a reposição hormonal (FERNANDES *et al.*, 2019).

De maneira resumida, a perda de folículos diminui os níveis de estradiol que não conseguem mais estimular o pico de hormônio Luteinizante (LH), encerrando os ciclos ovulatórios. Sem ovulação, não ocorre a formação do corpo lúteo e da progesterona. A estrona, resultado da aromatização periférica da androstenediona, torna-se o estrogênio principal circulante na pós-menopausa. O diagnóstico da menopausa é essencialmente clínico. É descrito em mulheres acima dos 40 anos, com amenorreia há mais de um ano e sintomas característicos. Exames com níveis de Hormônio Folículo Estimulante (FSH) acima de 40 mUI/ml e Estradiol menores do que 20 pg/ml ajudam a identificar, mas podem ser dispensáveis frente ao quadro clínico (FERNANDES *et al.*, 2019).

Receptores estrogênicos existem em vários locais do organismo gerando efeitos diferentes nas pacientes devido a carência estrogênica. Exemplos de alterações hormonais no climatério: mudanças de humor e irritabilidade, perda de elasticidade da pele, risco de osteoporose, diminuição da firmeza dos seios, aumento dos riscos de problemas cardíacos. Além disso, essas

mudanças fisiológicas geram sintomas vasomotores, distúrbios do sono, alterações no humor, alterações sexuais e alterações cognitivas em longo prazo (NAHAS *et al.*, 2019).

Diante das consequências da menopausa, o atendimento adequado da mulher envolve educação em saúde, aconselhamento e medicina preventiva. Com consultas regulares, estímulo a prática de exercícios físicos, e terapia de reposição hormonal (TRH). Essa última deve ser feita em conjunto com a paciente abordando riscos e benefícios e individualizando doses (DO CARMO *et al.*, 2023).

A terapia de reposição hormonal (TRH) suplementa as mulheres com hormônios perdidos durante a transição da menopausa. Para aliviar os sintomas associados à menopausa, a TRH convencional inclui um componente de estrogênio e progesterona para imitar os hormônios criados pelo ovário humano. As terapias de estrogênio são numerosas e incluem aquelas nativas do ovário humano, por exemplo, estradiol e estríol (HARPER-HARRISON & SHANAHAN, 2023) ajudam no manejo de sintomas vasomotores e suas consequências, e devem ser indicadas para mulheres sintomáticas com menos de 60 anos (DO CARMO *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa, elucidando seus riscos e benefícios, além de comparar sua eficácia com a de alternativas não hormonais.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa observando-se os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Para o levantamento das publicações na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados eletrô-

nicos: Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Brazilian Journal of Health Review* (BJHR), PubMed Central (PMC), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), no período atemporal.

Ademais, no intuito de contextualizar melhor a temática principal, foram consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde. Na busca no banco de dados, foram empregadas as seguintes palavras-chave: "Terapia de Reposição Hormonal", "menopausa", "etiologia", "sinais clínicos", "*diagnostic*" e "*Brazil*". Para a interseção das palavras, adotou-se a expressão booleana "AND". Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; (c) artigos que abordavam o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão, foram descartados comentários, cartas ao editor, artigos de revisão e aqueles que não tratavam do objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa envolveu a aplicação de filtros nos campos de título, resumo e assunto. Cada

artigo do banco de dados foi examinado, por completo, sendo suas informações organizadas em uma planilha que incluiu o ano de publicação, os autores, a base de dados e a revista ou jornal em que foi veiculado. A compilação dos dados ocorreu no software *Microsoft Office Word*, e as informações foram submetidas a uma análise que correlacionou os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi conduzido por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, e o resultado dessa análise foi apresentado de maneira dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da busca realizada para a escrita da revisão integrativa de literatura, foram encontrados 56 estudos sobre o tema, e após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 20 possuíam acesso aberto, estavam nos idiomas selecionados e contemplaram a temática abordada. Para a discussão, foram selecionadas 8 publicações (**Tabela 2.1**).

Tabela 2.1 Exposição dos estudos de acordo com título, autor e ano, métodos, proposta

Título	Autor/ano	Métodos	Proposta
<i>Efficacy of Hormonal and Non-hormonal Approaches to Vaginal Atrophy and Sexual Dysfunctions in Postmenopausal Women: A Systematic Review.</i>	ALVES, C. <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia de abordagens hormonais e não hormonais para atrofia vaginal e disfunções sexuais em mulheres na pós-menopausa.
<i>Long-term breast cancer incidence trends by mammography, obesity, and menopausal hormone therapy.</i>	CHLEBOWSKI, R. T.; ARAGAKI, A. K. (2024)	Estudo de coorte longitudinal	Analisar as tendências de incidência de câncer de mama a longo prazo em relação à mamografia, obesidade e terapia hormonal na menopausa.
<i>Clinical and phototrichogram-metric evaluation of estradiol replacement therapy on hair growth in postmenopausal Japanese women with female pattern hair loss: a pilot study.</i>	ENDO, Y. <i>et al.</i> (2023)	Estudo piloto clínico	Avaliar o efeito da terapia de reposição de estradiol no crescimento capilar em mulheres com alopecia feminina.
Climatério e Terapia de Reposição Hormonal por mulheres em um município do Sul de Santa Catarina.	MACHADO, L. N.; ALANO, G. M.; NASCIMENTO, D. Z. (2021)	Estudo transversal	Analisar a utilização de terapia de reposição hormonal (TRH) por mulheres na pós-menopausa.

Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura.	MANICA, J.; BELLAYER, E. H.; ZANCANARO, V. (2019)	Revisão narrativa	Revisar os efeitos das terapias na menopausa.
<i>Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.</i>	MANSON, J. E. et al. (2013)	Ensaios clínicos randomizados	Avaliar os resultados de saúde da terapia hormonal durante e após os estudos do Women's Health Initiative.
Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição.	OLIVEIRA, J. et al. (2016)	Revisão de literatura	Discutir o padrão hormonal feminino na menopausa e a terapia de reposição.
Terapia de reposição hormonal na menopausa.	PARDINI, D. (2014)	Revisão integrativa	Revisar a terapia de reposição hormonal na menopausa.

Menopausa e Climatério

O climatério é considerado uma fase natural do envelhecimento humano que ocorre no período entre 40 e 60 anos de idade. É entendida como transição da fase reprodutiva para a fase de pós-menopausa, podendo apresentar alterações de diferentes magnitudes, pois é uma fase que requer bastante cautela. Acredita-se que cada mulher vivencia o climatério de forma singular, onde algumas apresentam mudanças físicas, psicossociais, sexuais, profissionais e conjugais (MACIEL *et al.*, 2021).

A menopausa é caracterizada como a interrupção da menstruação realizada a partir da última ocorrência até os 12 meses seguintes na vida da mulher. É considerada um fenômeno natural do organismo feminino, não patológico, podendo ser assintomática ou sintomática, resultante da falência dos folículos ovarianos (LINS *et al.*, 2020).

A queda na produção dos hormônios ovarianos pode ser seguida por alguns sintomas irritantes, entre as principais alterações, podemos citar: fogacho, cefaleia, dores articulares, secura vaginal, insônia, ansiedade, irritabilidade, além de alterações cardiovasculares. O começo de uma nova fase, no qual se domina as manifestações regressivas, com diversas mudanças endócrinas, biológicas e psicossociais que, em

conjunto, caracterizam a “síndrome climatérica” (JÚNIOR *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2018).

Na fase inicial, percebem-se a regularidade no ciclo menstrual manifestando retenção hídrica, o edema nas mamas e as alterações de humor, o aumento de peso e a cefaleia, com alterações nos hormônios o FSH (Hormônio folículo estimulante) e o LH (Hormônio luteinizante) sendo possível notar a diminuição do ciclo menstrual nesta fase e os primeiros sintomas vasomotores. Na segunda fase, os ciclos com e sem ovulação ficam mais proeminentes seguidos da falta de ovulação e assim, ocorre o aumento do fluxo menstrual e os sintomas pré-menstruais e vasos motores se manifestam (VIEIRA *et al.*, 2018).

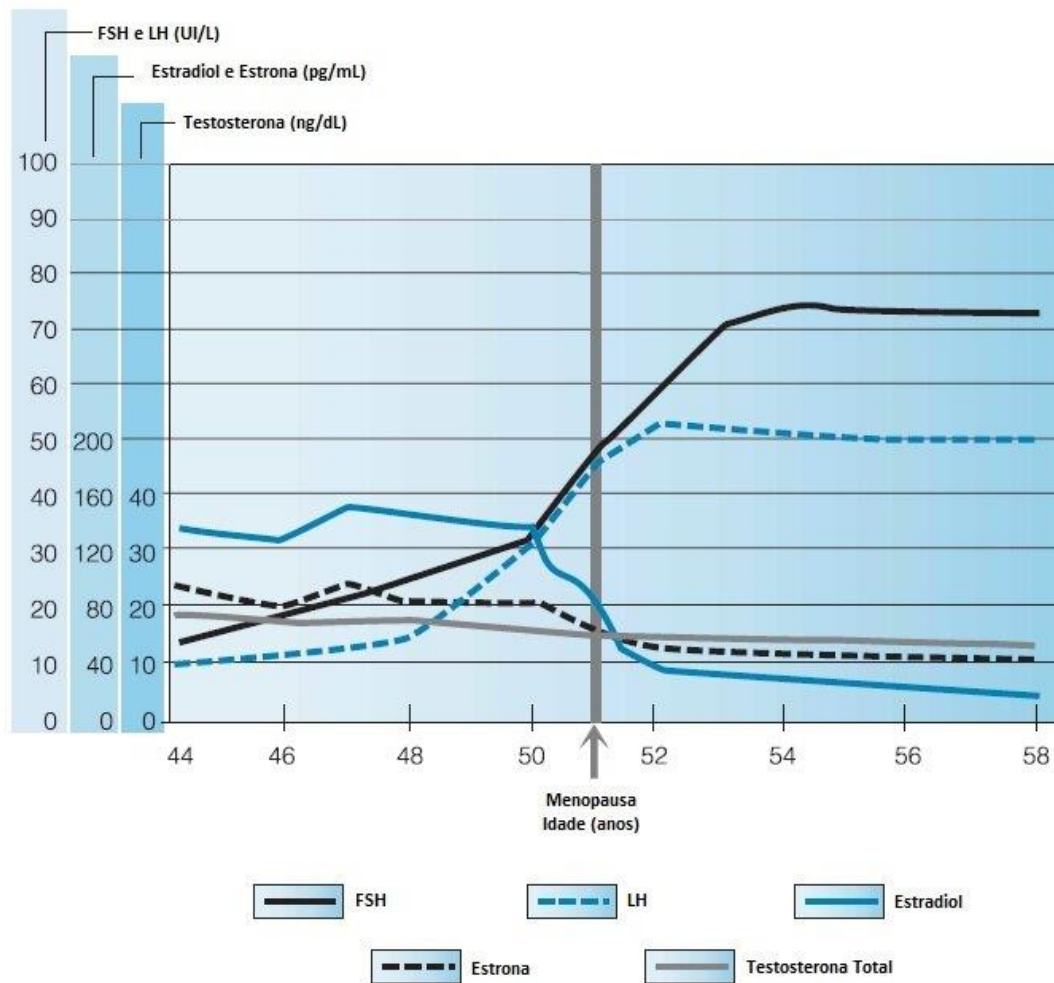
A terceira fase é caracterizada pela irregularidade dos ciclos e os níveis do LH e FSH, nos quais estão, em geral, elevados; os níveis de estradiol oscilam, os sintomas vasos motores como sensações súbitas de calor, sudorese profunda, palpitações, calafrios, tremores e ansiedade podendo surgir associados com alterações do sono (SILVA & CUNHA, 2015).

Na quarta fase, o fluxo menstrual aumenta de intensidade (menorragia) e a ovulação reduz para 50%. Ocorrem aumentos nos níveis de estrogênio, progesterona, FSH e LH. Na quinta fase, ocorre a confirmação da menopausa mar-

cada pela última menstruação devendo ser confirmada pela ausência de fluxo, por 12 meses consecutivos. Essa fase caracteriza-se pelos intensos sintomas vasomotores que têm impacto

mais significativo na qualidade de vida relacionada à saúde (MANICA, BELLAVER & ZANCANARO, 2019). No gráfico abaixo (**Gráfico 2.1**) é demonstrado a redução definitiva na produção de estrogênio pelos ovários.

Gráfico 2.1 Concentrações séricas de hormônios durante a transição para menopausa e pós-menopausa



Legenda: FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante. **Fonte:** REED; SUTTON, 2011.

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e Vias de administração

A hormonioterapia deve ser indicada para o tratamento da sintomatologia da menopausa mediante o diagnóstico clínico do climatério. Desta forma, a avaliação clínica no período da pós-menopausa deve ser levada em considera-

ção amenorreia há mais de um ano, acompanhada por sintomas neurológicos ou vaginais, podendo também ser avaliada amenorreia assintomática, ou em casos de administração de 10 mg de medroxi-progesterona em um período de 5 a 10 dias de forma a não apresentar suspensão do sangramento. Pode ser sugerida a terapia de reposição hormonal também mediante

a avaliação na pré-menopausa em mulheres com idade superior a 40 anos apresentado sangramento irregular, acompanhado ou não de sintomas (LOMBARDI *et al.*, 2023).

A terapia de reposição hormonal (TRH) é realizada com estrógenos, que representa um grupo de substâncias derivadas da aromatização de andrógenos precursores; e progestágenos, que em certo número advém da progesterona sinteticamente alterada e associações. A TRH vem sendo usada no controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteroides que auxilia no rejuvenescimento da pele, na manutenção da libido, melhora da qualidade de vida e atua como adjuvante no controle da depressão associada à menopausa (DA SILVA *et al.*, 2019).

Podem-se dividir os estrógenos utilizados na Terapia de reposição em naturais e sintéticos. Os estrógenos conjugados são diferentes tipos de hormônios naturais extraídos da urina de éguas prenhes, que, em seguida, são manufaturados para serem utilizados pelas mulheres. Eles contêm estradiol, estrona, sulfato de estrona e os estrógenos derivados do anel B insaturado. Os resultados biológicos dos estrógenos conjugados são devidos à combinação de sulfato de estrona, sulfato de equilina e seus metabólitos. Os estrógenos sintéticos são compostos especialmente pelo etinilestradiol, mestranol, quimestrol e dietilestilbestrol. Sua alta eficácia e pronunciado efeito sobre o metabolismo hepático deve-se à sua lenta modificação em metabólitos inativos sendo eliminado nas fezes e urina como sulfato e glicuronídeos (ARAÚJO JUNIOR & ATHANAZIO, 2019).

Ademais, tanto os estrogênios sintéticos como os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea e na melhora da sintomatologia, entretanto na terapia de reposição

hormonal do climatério e menopausa, os naturais, estão mais indicados (PARDINI, 2014).

Atualmente, existem diversas formulações de TRH que variam em relação ao tipo de composto – progestagênio isolado (tibolona), estrogênio isolado ou estrogênio associado a progestagênio –, forma de administração (cíclica ou contínua) e via de administração (oral, vaginal, nasal, subdérmica ou transdérmica). A escolha do composto mais adequado deve ser individualizada, objetivando minimizar os possíveis riscos associados à administração hormonal exógena (LOMBARDI *et al.*, 2023).

Em relação as vias de administração, a via transdérmica mostra menor risco de tromboembolismo venoso do estradiol quando comparado com a via oral, mostrando ser a mais segura. Por outro lado, a administração, por via oral, gera um maior impacto na redução dos níveis do colesterol LDL, o que é uma vantagem na mulher com hipercolesterolemia e triglicérides normais, levando-se em conta que o último pode elevar-se com a medicação (PARDINI, 2014).

A via de administração não oral do estradiol e da progesterona impede o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, ocasionando assim, menor potencial para a formação das proteínas hepáticas, fatores de coagulação e perfil metabólico, o que pode ser mais favorável em termos de riscos cardiovasculares e fenômenos tromboembólicos (MANICA, BELLAVER & ZANCANARO, 2019).

Em suma, ambas as vias de administração, oral e não oral, apresentam prós e contras. As vantagens da via oral são seu menor custo, possibilidade de ajuste de dose, interrupção do tratamento, quando necessário, menor risco de alergia e apresenta efeito cardioprotetor, pois atua favorecendo o perfil lipídico. A via não oral tem boa aceitação pelas mulheres, administração de doses menores, absorção hormonal mais uniforme, em geral diminui os níveis de

triglicerídeos e não altera a pressão arterial, e está relacionado com menor ocorrência de TEV (CEZARINO *et al.*, 2011). A tabela abaixo (**Ta-**

bela 2.2) reúne as vantagens e desvantagens relacionadas as vias de administração do estrógeno.

Tabela 2.2 Vias de administração do estrógeno.

Avaliação	Via oral	Via não oral
Vantagens	Mais difundido Custo menor Menos alérgica Aumento do HDL Diminuição do LDL e colesterol	Diminui os triglicerídeos Evita os efeitos decorrentes da passagem hepática
Desvantagens	Aumento dos triglicerídeos Diminui a antitrombina III	Custo maior Impacto discreto Aumenta o HDL Diminui LDL

Fonte: Adaptado de Pardini, 2014

Benefícios da TRH

Alívio dos Sintomas Vasomotores (Ondas de Calor, Suores Noturnos)

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é amplamente reconhecida por sua eficácia no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa, como ondas de calor e suores noturnos. Esses sintomas, que afetam uma grande proporção de mulheres na pós-menopausa, podem ser extremamente desconfortáveis e prejudicar a qualidade de vida. Estudos realizados por Alves *et al.* (2022) demonstram que a TRH pode reduzir significativamente a frequência e a intensidade dessas ondas de calor e suores noturnos. Além disso, Manson *et al.* (2013) confirmaram que a TRH é uma das intervenções mais eficazes para o manejo desses sintomas, proporcionando um alívio rápido e duradouro.

Alívio dos Sintomas da Menopausa, como Secura Vaginal e Alterações de Humor

A TRH também é eficaz no tratamento de outros sintomas da menopausa, como secura vaginal e alterações de humor. A secura vaginal pode levar a desconforto durante a relação sexual e aumentar o risco de infecções urinárias.

O estudo de Endo *et al.* (2023) destaca a eficácia do estradiol na melhora da lubrificação vaginal, o que reduz a secura e melhora a função sexual. Além disso, Machado *et al.* (2021) relataram que a TRH pode ajudar a estabilizar o humor, aliviando sintomas como irritabilidade, depressão e ansiedade, que são comuns durante a menopausa. A revisão sistemática de Alves *et al.* (2022) também aponta para benefícios significativos da TRH na melhoria da qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa.

Prevenção da Osteoporose

Um dos benefícios mais importantes da TRH é a prevenção da osteoporose, uma condição caracterizada pela perda de densidade óssea e aumento do risco de fraturas. Mulheres na pós-menopausa são particularmente suscetíveis à osteoporose devido à diminuição dos níveis de estrogênio. Pardini (2014) mostrou que a TRH pode ajudar a manter a densidade óssea e reduzir o risco de fraturas, especialmente nas vértebras e no quadril. O estudo de Oliveira *et al.* (2016) também reforça a importância da TRH na manutenção da saúde óssea, destacando que a terapia hormonal pode ser uma estratégia preventiva eficaz contra a osteoporose.

Riscos e Efeitos Colaterais da TRH

Em relação aos riscos associados à TRH, o uso isolado do estrogênio (dependendo do tipo, dose e duração do uso) pode aumentar o risco do câncer endometrial. Tal quadro, entretanto, pode ser revertido ou reduzido através do uso concomitante do progestógeno, pelo menos durante 12 ou 14 dias. Todavia, é válido destacar que mesmo mulheres em tratamento com progestogênio podem desenvolver câncer do endométrio, principalmente se usaram estrogênios sem oposição no passado (ARAÚJO JUNIOR & ATHANAZIO, 2019).

A exposição contínua do endométrio ao estrogênio, sem a oposição da progesterona (o que ocorre nos ciclos anovulatórios ou na estrogenerapia) resulta na proliferação celular anormal em períodos variantes dependentes dos níveis de produção estrogênica ovariana e da maior ou menor presença de receptores estrogênicos nas células endometriais. Tal alteração é marcado pela hiperplasia do endométrio, perceptível através do aumento do número e dimensão das glândulas e do estroma (NAHAS *et al.*, 2019).

O câncer endometrial é a segunda mais frequente neoplasia ginecológica no Brasil e a quinta causa de câncer em mulheres. O risco de mulheres apresentarem essa patologia após os 50 anos é de 2 a 3% e cerca de 90% dos casos ocorrem após a menopausa. Fatores constitucionais, metabólicos e hormonais contribuem para o desenvolvimento do carcinoma do endométrio, assim é de extrema importância reconhecer e reduzir o principal fator de risco que está relacionado com a maior exposição aos estrogênios sem oposição progestacional (ARAÚJO JUNIOR & ATHANAZIO, 2019).

Os estrógenos e progestogênicos utilizados na reposição hormonal no climatério podem apresentar uma repercussão negativa sobre o

sistema cardiovascular. Desse modo, a menopausa tem como aspectos desfavoráveis o aumento da resistência à insulina, da resistência vascular, da atividade das enzimas conversoras do angiotensinogênio e da pressão arterial. Ademais, acontece também a redução da liberação de prostaciclina e alteração do perfil lipídico (MANICA, BELLAYER & ZANCANARO, 2019).

Na parede dos vasos sanguíneos e no coração, os estrogênios bloqueiam os canais de cálcio, amenizam a vasoconstrição, dificultam a proliferação e migração do miócito, reduzem a produção de endotelina e ativam as enzimas prostaciclina e óxido nítrico sintetase. Já a progesterona bloqueia as contrações cálcio-independentes das artérias coronárias (LENTE & VELASQUE, 2015).

A aplicação da TRH aumenta, em cerca de duas vezes, o risco para tromboembolismo venoso. Ademais, é primordial considerar a dose, a via de administração e o tipo de TRH utilizada, já que na terapia por via oral os riscos são aumentados assim como na terapia combinada, estrogênio com progesterona, em que o risco do evento trombótico é maior quando comparado com a uso exclusivo de estrogênio (LOMBARDI *et al.*, 2023).

A terapia de reposição hormonal altera a fisiologia da homeostasia, elevando a atividade fibrinolítica e diminuindo os inibidores naturais de coagulação. As complicações tromboembólicas entre as mulheres na menopausa que estão passando pela terapia hormonal podem ser promovidas por defeitos adquiridos ou congênitos da coagulação não identificados no início da administração da dosagem hormonal (FIGUEIREDO *et al.*, 2023).

Além disso foi constatado um maior risco de AVC e de fibrilação atrial em mulheres que utilizaram a TRH. Estudos recentes atestam que cerca de 7% das mulheres que fizeram uso da

terapia na pós-menopausa tiveram AVC. É importante ressaltar também que este risco está atrelado com a dose, se o estrogênio é conjugado ou não é a via de administração, visto que foi observado menor risco de AVC na via não oral (LOMBARDI *et al.*, 2023).

A TRH também pode ser associada ao desenvolvimento do câncer de mama, o qual é o segundo tipo de câncer mais comum no mundo e é a maior causa de mortes por câncer em mulheres no Brasil. Esse tipo de câncer afeta principalmente mulheres entre os 40 e 60 anos, contudo, nos últimos anos têm ocorrido um aumento de sua recorrência em mulheres mais jovens (MANICA, BELLAVER & ZANCANARO, 2019).

A TRH realiza sua ação carcinogênica através do estrogênio, principal hormônio utilizado nessa terapia, já que alguns tumores mamários possuem receptores específicos para esse hormônio. A reposição combinada de estrogênio e progesterona após a menopausa aumenta a densidade mamária, o que eleva o risco de desenvolvimento do câncer de mama e a probabilidade de ele ser diagnosticado somente em estágios mais avançados da doença (LOMBARDI *et al.*, 2023).

A terapia de reposição hormonal também apresenta uma série de efeitos colaterais, que apesar de não oferecerem grandes riscos para a saúde das mulheres a longo prazo, podem provocar um grande incômodo e até diminuir a qualidade de vida. Nesse sentido, pode ser citado a mastalgia (dor nos seios) e o inchaço (FIGUEIREDO *et al.*, 2023).

As alterações nos níveis hormonais provocadas pela administração da dosagem hormonal da terapia acabam promovendo a proliferação do tecido do mamário, uma vez que o principal responsável por esse crescimento é o estrogênio, um componente da TRH. Todo esse processo de diferenciação das células glandulares promove

a dor e o inchaço nas mamas. Além disso, alguns hormônios administrados fazem parte do conjunto de hormônios esteroides também podem promover inchaço por conta da retenção de líquido (NUNES *et al.*, 2023).

Critérios para indicação da TRH

As principais indicações da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) incluem o tratamento dos sintomas vasomotores, da atrofia vulvovaginal e a prevenção da osteoporose e das fraturas osteoporóticas. Entre os sintomas vasomotores, como ondas de calor e sudorese noturna, que afetam até 80% das mulheres durante a pré e pós-menopausa, a TRH se mostra uma solução eficaz, devido seu impacto direto na reposição hormonal (NAHAS *et al.*, 2019).

Além disso, a atrofia vulvovaginal, causada pela diminuição dos estrogênios na vulva e na vagina, é outra condição que se beneficia da TRH, principalmente quando esses sintomas são acompanhados de sintomas vasomotores (FLORÊNCIO-SILVA *et al.*, 2017). A TRH atua melhorando disúria, urgência urinária e noctúria, também havendo evidências de que o estrogênio vaginal ajuda a restaurar o pH vaginal, aumentar o número de lactobacilos e melhorar a saúde da mucosa vaginal (PARDINI, 2014).

Ademais, a TRH é muito eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa. Com a queda nos níveis de estrogênio, há um aumento na reabsorção óssea e uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), o que eleva o risco de fraturas osteoporóticas. A TRH ajuda a equilibrar a formação e a reabsorção óssea ao repor os níveis de estrogênio, reduzindo assim o risco de fraturas (NAHAS *et al.*, 2019).

Contraindicações absolutas e relativas da TRH

Algumas contraindicações absolutas incluem histórico pessoal de câncer estrogênio-

dependente, como câncer de mama e de endométrio, sangramento uterino de causa desconhecida, história de doença cardiovascular, hepatopatia aguda ou grave, e em casos de tromboembolismo agudo e cardiopatia grave (DO CARMO *et al.*, 2023; ROZAS, 2005).

Embora atualmente seja possível ajustar doses e vias de administração, o uso de TRH permanece contraindicado após um diagnóstico de câncer de mama. O risco associado à terapia hormonal pode variar com base no tipo de terapia, dose, duração do uso, regime, via de administração, exposição prévia e características individuais das pacientes (NAHAS *et al.*, 2019; PARDINI, 2014). Ademais, é válido ressaltar que cada ano de uso da terapia de reposição hormonal (TRH) está associado a um aumento de 2,3% no risco de câncer de mama. Nesse sentido, a duração do tratamento é um fator mais crítico do que a dose, visto que o risco aumenta significativamente 5 a 10 anos após o início do uso (LENTE & VELASQUE, 2015).

Além disso, a administração de estradiol e progestógeno por vias não orais evita o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, resultando em menor estímulo de proteínas hepáticas, fatores de coagulação e um perfil metabólico neutro. Isso pode ser particularmente mais favorável em termos de risco cardiovascular e de fenômenos tromboembólicos. Contudo, a TRM aproximadamente dobra o risco de fenômenos tromboembólicos. Este risco é incrementado em pacientes com obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, submetidas a cirurgias ou com imobilização (PARDINI, 2014).

As contraindicações relativas para o uso da terapia de reposição hormonal (TRH) precisam ser cuidadosamente consideradas, pois cada paciente é única (DO CARMO *et al.*, 2023; ROZAS, 2005). No caso de mulheres com doença cardiovascular, é essencial avaliar os riscos, já que a TRH pode aumentar o risco de eventos

cardíacos, especialmente em mulheres mais velhas ou que já têm problemas cardíacos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Para aquelas com hipertensão arterial controlada, a TRH pode ser uma opção, mas deve ser acompanhada de perto para evitar complicações (LENTE, *et al.*, 2015). Pacientes que sofrem de enxaqueca podem notar uma piora nos sintomas ao usar TRH, então é importante pesar os benefícios e os riscos.

Terapias Alternativas

Com o aumento das preocupações relacionadas aos efeitos colaterais e contraindicações da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), as terapias alternativas têm se tornado uma área de crescente interesse e pesquisa. Estudos recentes oferecem uma visão abrangente sobre a eficácia e a segurança dessas terapias, destacando diversas abordagens não hormonais para o manejo dos sintomas da menopausa. Entre essas abordagens, os antidepressivos como paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram e fluoxetina são eficazes na redução dos sintomas vasomotores da menopausa. A paroxetina, especificamente, foi aprovada pelo FDA como o primeiro medicamento não hormonal para este fim. A eficácia desses medicamentos se baseia na sua capacidade de modular os níveis de serotonina e noradrenalina, reduzindo assim os episódios de calor e suores noturnos (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2023).

A gabapentina, originalmente usada para tratar epilepsia, tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas vasomotores e distúrbios do sono em mulheres na pós-menopausa. Estudos indicam uma melhora significativa dos sintomas, com até 60% de redução (BATISTA *et al.*, 2023).

No entanto, a revisão sistemática realizada por Batista *et al.* (2023) revelou que fitoterápicos como isoflavonas, *cemicifugae racemosa* e

outros não mostraram eficácia superior ao placebo na maioria dos estudos controlados. Apesar de sua popularidade, os benefícios clínicos desses tratamentos são limitados, e eles não são recomendados como primeira linha de tratamento para sintomas vasomotores da menopausa.

A perda de peso significativa, definida como mais de 5 kg ou 10% do IMC, demonstrou reduzir os sintomas vasomotores em até 56%. Esta abordagem não só melhora os sintomas da menopausa, mas também contribui para a saúde geral (BATISTA *et al.*, 2023).

Além disso, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a hipnose clínica foram destacadas pela *North American Menopause Society* (NAMS) como intervenções eficazes para a gestão dos sintomas vasomotores. Ambas as terapias mostraram benefícios significativos em ensaios clínicos, sendo recomendadas como opções não hormonais viáveis. A acupuntura é uma prática amplamente utilizada, mas os resultados dos estudos são mistos. Embora algumas mulheres relatem alívio dos sintomas, a eficácia pode ser comparável ao efeito placebo. A NAMS não recomenda a acupuntura como tratamento primário devido à falta de evidências robustas.

Assim, a escolha de terapias alternativas deve ser baseada em evidências científicas, se-

gurança e preferências individuais das pacientes. A abordagem personalizada é crucial para garantir o bem-estar e a qualidade de vida das mulheres durante a menopausa e o climatério.

CONCLUSÃO

Este estudo evidencia que a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é uma ferramenta eficaz no alívio dos sintomas vasomotores, como fogachos e suores noturnos, e na prevenção da osteoporose em mulheres na menopausa. Entretanto, o aumento dos riscos de eventos tromboembólicos e câncer de mama associados ao uso prolongado da TRH é um aspecto que não pode ser ignorado. A triplicação do risco de tromboembolismo venoso e a duplicação do risco de câncer de mama com a TRH combinada são dados alarmantes que ressaltam a necessidade de cautela na prescrição desta terapia.

Dada a eficácia limitada e a necessidade de mais evidências sobre as alternativas não hormonais, como o uso de fitoestrógenos e terapias complementares, é crucial que novos estudos sejam conduzidos para comparar de forma mais abrangente esses tratamentos com a TRH convencional. A pesquisa futura deve focar em estratégias para minimizar os riscos associados à TRH, talvez investigando doses menores, regimes intermitentes ou novos agentes hormonais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C. *et al.* Efficacy of Hormonal and Nonhormonal Approaches to Vaginal Atrophy and Sexual Dysfunctions in Postmenopausal Women: A Systematic Review. v. 44, n. 10, p. 986–994, 1 out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756148>.
- ARAÚJO JÚNIOR, NLC; ATHANAZIO, DA. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, p. 2613-2622, 2007. DOI: 10.1590/S0102-311X2007001100009.
- BATISTA, F C. *et al.* Herbal medicine and climacteric: a systematic review of the main clinical outcomes. *International Journal of Nutrology*, v. 16, n. 2, 21 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.54448/ijn23205>.
- CEZARINO, PYA *et al.* Tratamento hormonal no climatério. *RBM - Revista Brasileira de Medicina*, v. 68, n. 10, p. 294-299, 2011.
- CHLEBOWSKI, RT.; ARAGAKI, AK. Long-term breast cancer incidence trends by mammography, obesity and menopausal hormone therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 203, n. 1, p. 121-124, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07113-9>.
- DA SILVA, MM *et al.* Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal. *Brazilian journal of health review*, v. 2, n. 2, p. 925-969, 2019. DOI: 10.29327/13461.8-19.
- DE OLIVEIRA, BB *et al.* Terapia De Reposição Hormonal: Uma Análise Dos Benefícios E Malefícios No Manejo De Mulheres Climatéricas e Menopausadas. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/20-19/TRABALHO_EV125_MD1_SA3_ID2586_10062019212834.pdf. Acesso em: 29 jul. 2024. DOI: 10.2932-7/13461.8-20.
- DO CARMO, IA *et al.* Indicações e contraindicações do uso de terapia de reposição hormonal. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 24279-24286, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-478>.
- ENDO, Y. *et al.* Clinical and phototrichogrammatic evaluation of estradiol replacement therapy on hair growth in postmenopausal Japanese women with female pattern hair loss: a pilot study. *International journal of women's*, v. 9, n. 4, p. e109–e109, 1 nov. 2023. DOI: 10.1097/JW9.0000000000000109.
- FERNANDES, CE *et al.* Tratado de ginecologia Febrasgo. p. 998-998. 2019.
- FIGUEIREDO, MER *et al.* Riscos e benefícios na terapia de reposição hormonal na menopausa: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 24690-24700, 10 out. 2023. South Florida Publishing LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n5-512>.
- FLORÊNCIO-SILVA, R *et al.* Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. *Reprodução & Climatério*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 43-47, 2017. DOI: 10.1016/j.recli.2016.08.002.
- HARPER-HARRISON, G; SHANAHAN, M. Hormone Replacement Therapy. StatPearls Publishing, 20.
- JÚNIOR, JCF *et al.* A influência dos sintomas climatéricos na saúde da mulher. *Nursing (São Paulo)*, v. 23, n. 264, p. 3996-4007, 2020.
- LENTE, CL; VELASQUE, LFL. Efeitos da terapia hormonal na menopausa: Revisão de literatura. *Biosaúde*, v. 17, n. 2, p. 74-81, 2015.
- LINS, LMR *et al.* Impactos da menopausa na saúde da mulher. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 12018-12031, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-053>.
- LOMBARDI, W *et al.* Associação da terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento do Câncer de Mama e de Endométrio. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 15292-15316, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-105>.

MACHADO, LN; ALANO, GM; NASCIMENTO, DZ. Climatério e Terapia de Reposição Hormonal por mulheres em um município do Sul de Santa Catarina. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 65, n. 3, p. 01022105, jul.-set. 2021.

MACIEL, JBL *et al.* Vivência e concepção da mulher acerca do climatério: Uma revisão bibliográfica. Research, society and development, v. 10, n. 6, p. e9710615557-e9710615557, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15557>.

MANICA, J; BELLAYER, EH; ZANCANARO, V. Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura. Journal of Health & Biological Sciences, v. 7, n. 1 (Jan-Mar), p. 82-88, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i1.2064.p82-88.2019>.

MANSON, JE. *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. Jama, v. 310, n. 13, p. 1353-1368, 2013. DOI: 10.1001/jama.2013.278040.

NAHAS, E. *et al.* Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. Femina, São Paulo, v. 47, n. 7, p. 443-448, 31 set. 2019.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS). Menopause (New York, N.Y.), v. 30, n. 6, p. 573–590, 1 jun. 2023.

NUNES, AR. *et al.* Mastalgia cíclica: abordagem clínica. Revista Brasileira de Mastologia, Goiânia, v. 3, n. 21, p. 135-139, 1 jun. 2012. 2011;21(3):135-139.

OLIVEIRA, JADE *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, n. 2, p. 172–181, mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044>.

REED, SD.; SUTTON, EL. Medicina NET, 2011. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5660/menopausa_%E2%80%93susan_d_reed_eliza_l_sutton.htm>. Acesso em: 5 ago. 2024.

ROZAS, A. Indicações atuais da terapia de reposição hormonal (TRH). Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 7, n. 1, p. 27-32, 2005. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/rfcms/arti-cle/download/324/pdf>. Acesso em: 29 jul. 2024.

SILVA DR.; CUNHA MSF. Ouso da isoflavona no tratamento do climatério (Monografia). Faculdade de Pindamonhangaba, São Paulo, 2015.

VIEIRA, TMM. *et al.* Vivenciando o climatério: percepções e vivências de mulheres atendidas na atenção básica. Enfermagem em foco, v. 9, n. 2, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2018.v9.n2.1084>.

Capítulo 3

A IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE DO HIPERTIREOIDISMO GESTACIONAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

KAREN MACIELEN BARRÊTO MACIEL¹
EDUARDA VERAS ALMENDRA CAVALCANTE¹
LETÍCIA EDUARDA CARDOSO PIEROTE¹
LUMA ALENCAR TAIRA EULÁLIO¹
MARINA BARBOSA BALDOINO¹
MARIA LUIZA MENDES RODRIGUES SOUSA¹
LAÍS PROCÓPIO GOVEIA¹
CRISTIANE VIVIANE SOUSA BARROS¹
DANILLO DA SILVA FROTA¹
THAYS KARINY LEAL DOS SANTOS¹
FRANKLIN CARVALHO KALUME¹
MARIANE FERRAZ NUNES¹
MOISÉS FERNANDES SOARES JÚNIOR¹
NATHALLY DE OLIVEIRA LOPES RIBEIRO E FONSECA¹
NOÉLIA MARIA DE SOUSA LEAL²

¹Discente – Medicina do Centro Universitário UniFacid – Teresina, Piauí, Brasil.

²Docente – Universidade Federal do Piauí (UFPI) e do Centro Universitário UniFacid – Teresina, Piauí, Brasil.

Palavras-chave: Hipertireoidismo; Gestação; Tireoidopatias

INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo é uma condição clínica caracterizada pelo excesso de produção e liberação de hormônios tireoidianos pela glândula tireoide. A glândula tireoide fica localizada na parte anterior do pescoço, abraçando a traqueia. Regulada pelo hormônio estimulador da tireoide (TSH), produzido pela hipófise, ela secreta os hormônios Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4) que agem no corpo e no metabolismo. O hipertireoidismo ocorre quando a produção de T3 e de T4 se encontra aumentada, desse modo, todo o organismo se torna mais acelerado. Essa condição pode ocorrer em qualquer período da vida, em destaque durante a gravidez. É de extrema importância que o médico clínico geral, obstetra ou endocrinologista detectem precocemente essa condição através de exames de sangue para iniciar o tratamento de modo a salvar e melhorar a qualidade de vida das pacientes (BRAUNSTEIN, 2020).

Durante a gravidez, o hipertireoidismo é frequentemente causado pela Doença de Graves, uma condição autoimune onde anticorpos estimulam a tireoide a produzir hormônios em excesso. Além da Doença de Graves, outras causas incluem o hipertireoidismo gestacional transitório, que ocorre devido ao aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) no início da gestação, estimulando a tireoide de maneira semelhante ao TSH. Menos comumente, a tireoidite subaguda e os adenomas tóxicos da tireoide podem também ser responsáveis (PINTO *et al.*, 2022).

Os principais sintomas de hipertireoidismo na gravidez são: ansiedade, náuseas, tremor nas mãos, suor excessivo, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares e perda de peso. Esses sintomas podem ser confundidos com aqueles que surgem com alterações hormonais comuns na

gestação, por esse motivo é importante o acompanhamento pré-natal, para descartar hipertireoidismo, fazendo os exames necessários, a fim de cuidar da saúde da mãe e do bebê (AMINO & ARATA, 2020).

Complicações podem ser citadas: maiores incidências de eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, arritmias cardíacas e crise tireotóxica. Além disso, também têm sido relatadas maiores taxas de aborto, natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações fetais (PINHEIRO *et al.*, 2008).

O hipertireoidismo fetal pode ser suspeitado pelo obstetra quando encontra uma frequência fetal aumentada, um bócio fetal ou uma aceleração da maturação óssea por ecografia (DE CASTRO & BORGES, 2003). Para o diagnóstico, de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) 2018, no primeiro trimestre o limite inferior de normalidade do TSH a ser considerado na gestante deve ser de 0,1 mUI/L. Além disso, é preferível dosar o T4 livre. Já o tratamento, não é necessário para casos de hipertireoidismo subclínico ou transitório. Em mulheres com Doença de Graves, o tratamento é indicado, com propiltiouracil e com metimazol (ALEXANDER *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo foi destacar a importância do diagnóstico precoce e tratamento do hipertireoidismo durante a gestação a fim de evitar complicações na saúde materno-fetal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de maio a julho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medline* (PubMed), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores:

“Hipertireoidismo”, “gestação”, “tireoidopatias” e “hormônios”. Desta busca foram encontrados 30 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão de literatura, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em (quadros e imagens) ou, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Manifestações clínicas; Epidemiologia; Fisiologia da tireoide na gravidez; Etiologia do Hipertireoidismo; Diagnóstico; Complicações; Consequências e Tratamento, com base na âncora teórica das Diretrizes Brasileiras para o Manejo de Doenças da Tireoide.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações Clínicas

O hipertireoidismo na gravidez pode se manifestar como Hipertireoidismo clínico, sendo caracterizado por níveis reduzidos de TSH e elevados níveis de hormônios tireoidianos, especialmente T4L. Quando não tratado adequadamente, pode levar a desfechos adversos na gestação, como perda fetal, hipertensão gestacional, parto prematuro, baixo peso ao nascimento, restrição de crescimento intrauterino, crise tireotóxica e insuficiência cardíaca congestiva materna. Portanto, pacientes com hipertireoidismo clínico devem receber tratamento, enquanto aquelas com hipertireoidismo subclínico ou TSH elevado devem ser submetidas

apenas a tratamento sintomático e monitoramento. Hipertireoidismo subclínico também é outra forma de se manifestar na gravidez, sendo caracterizado por níveis baixos de TSH e níveis normais de hormônios tireoidianos. Não há evidências de que este tipo de hipertireoidismo cause piora dos desfechos maternos ou fetais (MAGANHA *et al.*, 2022).

O hipertireoidismo gestacional pode ser difícil de diagnosticar, pois sintomas de intolerância ao calor, sudorese, cansaço, ansiedade e taquicardia são frequentes na gravidez. Por outro lado, perda de peso ou incapacidade de ganhar peso, não obstante manter bom apetite, taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bp/min), presença de bócio e sintomas gastrintestinais, como náuseas e vômitos de grande intensidade, podem sugerir o hipertireoidismo. A confirmação bioquímica é obtida com valores de TSH suprimidos, concentrações elevadas de T4 livre e/ou T3 livre. É importante mencionar que cerca de 15% das gestantes normais apresentam TSH suprimido ou abaixo da faixa da normalidade no primeiro trimestre da gestação, assim um valor subnormal de TSH neste período gestacional deve ser interpretado com cautela (MACIEL & MAGALHÃES, 2008).

Se uma concentração sérica subnormal de TSH for detectada durante a gestação, o hipertireoidismo deve ser diferenciado tanto da fisiologia normal da gravidez quanto da tireotoxicose gestacional devido aos efeitos adversos do hipertireoidismo evidente na mãe e no feto. A diferenciação entre doença de Graves e tireotoxicose gestacional é apoiada pela presença de evidências clínicas de autoimunidade, bócio típico e presença de anticorpos contra receptores de TSH (TRAb). O TPO-Ab pode estar presente em ambos os casos (DE GROOT *et al.*, 2012).

Os sinais e sintomas do hipertireoidismo estão ligados ao estado clínico de hipermetabo-

lismo. Deve-se suspeitar de estado hipermetabólico quando a gestante apresentar palpitações e/ou taquicardia, irritabilidade e agressividade, inquietação, tremores finos, sudorese, pele quente e perda de peso ou ganho de peso inferior ao esperado. Evidentemente, por serem sintomas inespecíficos, podem passar despercebidos, particularmente na gestação. Achados mais específicos incluem bócio, oftalmopatia e mixedema pré-tibial, sugestivos de DG (MAGANHHA *et al.*, 2022). Observe a tabela abaixo (**Tabela 3.1**) a sintomatologia do hipertireoidismo.

Tabela 3.1 Sinais e sintomas no hipertireoidismo

SINAIS	SINTOMAS
Tremor de extremidade	Palpitações
Perda de peso	Ansiedade
Falha de ganho ponderal a despeito de dieta adequada	Intolerância ao calor e aumento de temperatura corporal
Taquicardia	Náuseas e vômitos
Hipertensão	Aumento do apetite
Tremor palpebral	Mudança de hábito intestinal
Alargamento de tireoide ou nódulo	Irritabilidade

Epidemiologia

O hipertireoidismo durante a gestação é uma condição rara, com prevalência variando entre 0,1% e 0,4% das gestantes. A principal causa de hipertireoidismo na gravidez é a Doença de Graves (DG), responsável pela maioria dos casos. Outras causas incluem a doença trofoblástica gestacional e a tireotoxicose gestacional transitória, esta última relacionada ao aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) no primeiro trimestre (MAIA *et al.*, 2013).

Estudos realizados no Brasil refletem prevalências similares às encontradas em outras partes do mundo, situando-se entre 0,1% e 0,4%

das gestações. A Doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo entre as gestantes brasileiras. Um estudo específico conduzido no Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) enfatizou a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado para evitar complicações maternas e fetais, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso durante a gestação (BÁRTHOLO *et al.*, 2014).

Fisiologia da Tireoide na Gravidez

A gravidez tem profundo impacto sobre a tireoide e sua função. A glândula aumenta de tamanho em 10% quando há suficiência de iodo e em 20% a 40% na sua deficiência. A necessidade de iodo e a produção dos hormônios da tireoide triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) aumentam em aproximadamente 50%. Na avaliação da função tireoidiana materna, a interpretação dos resultados dos laboratoriais difere daquela da mulher não grávida. As demandas maternas e fetais por hormônios tireoidianos aumentam durante a gravidez. Em mulheres grávidas saudáveis, a produção e secreção do hormônio tireoidiano endógeno aumentam através do eixo autorregulado hipotálamo-hipófise-tireoide. Isso começa na 4ª a 6ª semana de gestação e aumenta gradualmente, estabilizando na 20ª semana e permanecendo assim até o parto (SHAN *et al.* 2019).

Os hormônios tireoidianos aumentam a taxa metabólica. Quando a glândula tireoide secreta quantidade máxima de tiroxina, o metabolismo aumenta em 50% a 100% acima do normal. Inversamente, aumentam as taxas de reações químicas na maioria das células, elevando, assim, a taxa metabólica corporal. Esses hormônios são importantes para o desenvolvimento adequado por realizarem um papel crucial no metabolismo do feto, já que a glândula tireoide fetal esteja presente e funcional por volta de 10ª a 12ª semana de gestação, ela não amadurece até

18 a 20 semanas. Assim, o feto depende do hormônio tireoidiano materno fornecido através da passagem transplacentária durante um período crítico de desenvolvimento no início da gestação. Consequentemente, a disfunção tireoidiana materna pode levar a resultados adversos no desenvolvimento neurológico da gravidez e da criança (LEE *et al.* 2022).

A gonadotrofina coriônica placentária (hCG) estimula a secreção dos hormônios tireoidianos, assim, induzindo a redução do hormônio tireotrófico (TSH) materno, especialmente no início da gravidez. A placenta, órgão que conecta a mãe ao feto, produz o hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), que estimula a produção de estrógenos e progesterona. Esses hormônios, por sua vez, aumentam a produção de globulina ligadora de tiroxina (TBG), uma proteína que se liga aos hormônios T3 e T4 no sangue. Esse aumento da TBG resulta em uma maior quantidade de hormônios tireoidianos ligados, o que, paradoxalmente, pode levar a uma diminuição da quantidade de hormônios livres, biologicamente ativos. Para compensar o aumento da demanda e a diminuição dos hormônios livres, a tireoide aumenta sua produção de hormônios T3 e T4. Essa adaptação é mediada pelo hormônio tireotrófico (TSH), produzido pela hipófise. No entanto, a produção de TSH pode ser parcialmente suprimida pela hCG.

Segundo Couto e Cavichioli 2018, devido à maior produção hormonal tireoidiana, à excreção renal e ao consumo fetal, as necessidades de iodo são maiores na gestação. Mulheres com ingestão adequada não têm dificuldades para se adaptar à maior demanda. Entretanto, em áreas com deficiência leve a moderada de iodo, os estoques são gradualmente reduzidos do primeiro ao terceiro trimestre. Níveis normais de hormônios da tireoide são essenciais

para a migração neuronal, mielinização e outras mudanças estruturais no cérebro fetal.

A deficiência materna e fetal de iodo cursa com efeitos adversos na função cognitiva do conceito. Os receptores para os hormônios tireoidianos estão presentes no cérebro fetal a partir da 10ª semana de gestação. O T4 total (T4T) e o T4 livre (T4L) séricos são detectáveis no soro fetal com 12 a 14 semanas. A partir da metade da gestação, a concentração fetal de T4T começa a subir e atinge valores comparáveis aos do adulto com 36 semanas. Os níveis circulantes do metabólito ativo T3 permanecem baixos na vida fetal. Mesmo assim, os níveis cerebrais são 60% a 80% dos adultos, entre 20 e 26 semanas. E isso reflete a importância da conversão local de T4 em T3 em função da enzima de iodenase tipo 2 (COUTO & CAVICHIOLLI, 2018).

Etiologia do Hipertireoidismo Gestacional

A etiologia do hipertireoidismo na gravidez envolve uma série de fatores que podem estar associados a predisposição genética, alterações metabólicas e hormonais ou doenças pré-existent. As principais causas de hipertireoidismo na gestação incluem: Doença de Graves, tireotoxicose transitória gestacional que acontece nas primeiras doze semanas e é causada por elevação do HCG, e hiperemese gravídica por aumento de HCG (BÁRTHOLO *et al.*, 2014).

A Doença de Graves é a causa patológica mais comum do hipertireoidismo no período gestacional, estando presente em 95% dos casos. Assim como ocorre em 0,4% a 1% das mulheres antes da gestação e em cerca de 0,2% durante a gestação. No funcionamento fisiológico do organismo, a glândula tireoide, após ser estimulada pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) que é sintetizado pela adenohipófise, produz os hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Os hormônios supracitados possuem diversas funções fisiológicas no organismo humano: contribuem para o bom funcionamento do metabolismo, do aparelho cardiovascular, do sistema gastrointestinal e também auxiliam no crescimento. Contudo, na Doença de Graves (DG), devido ao surgimento de autoanticorpos que atacam o receptor de TSH (TRAb), a glândula tireoide sofre uma grande estimulação, causando uma produção exacerbada de T3 e T4, algo que desestabiliza o controle hormonal e provoca uma sintomatologia característica da tireotoxicose (UCHÔA *et al.*, 2022).

A tireotoxicose transitória gestacional (TTG), ou hipertireoidismo transitório gestacional, é a condição clínica mais comum em gestantes que apresentam hipertireoidismo, podendo atingir até 5% das mulheres grávidas e sendo restrito normalmente à primeira metade da gestação. Tal condição tem como principal característica a redução do TSH, com ou sem elevação da T4L. O aumento dos níveis de HCG nas primeiras semanas da gestação é o principal estímulo para o aumento da atividade tireoidiana, provocando quadro de hipertireoidismo brando e transitório, podendo estar associada a hiperêmese gravídica (ALMEIDA *et al.*, 2005).

No decorrer da gestação, o hipertireoidismo oriundo de doenças autoimunes tende a apresentar uma melhora progressiva a partir do segundo trimestre, uma vez que no primeiro pode ocorrer exacerbação pela elevação dos níveis de hCG5. Nesse sentido, ao longo dos anos foram surgindo teses e teóricas para explicar a melhora do hipertireoidismo e de algumas doenças autoimunes durante os períodos gestacionais mais avançados, tais como: ocorrência de imunossupressão parcial durante a gravidez, com redução dos títulos de anticorpos antitireoidianos maternos; perda de iodo específica da gestação pelo aumento da excreção renal; e a hipótese de

que o balanço entre anticorpos estimuladores e bloqueadores do receptor de TSH pode estar relacionado a ocorrência das demais causas que foram supracitadas (MAGANHA *et al.*, 2022).

Diagnóstico

O hipertireoidismo pode se manifestar na gravidez como hipertireoidismo clínico franco ou manifesto ou hipertireoidismo subclínico, que é caracterizado por redução do TSH e HTs normais.

Os sintomas do hipertireoidismo estão relacionados ao estado hiper metabólico do organismo. Em gestantes com hipertireoidismo não tratado ou descompensado, os sintomas incluem irritabilidade, agitação, tremores finos, sudorese, calor excessivo, taquicardia e perda de peso, ou até mesmo ganho de peso abaixo do esperado. Nos casos mais graves, pode ocorrer hipertensão e/ou pré-eclâmpsia. Durante a gravidez, os sintomas podem variar de acordo com a idade gestacional (PEREIRA *et al.*, 2024).

O hipertireoidismo durante a gestação é confirmado por diagnóstico laboratorial com presença de TSH reduzido e T4 livre elevado, baseando-se em referências específicas para gestantes. No entanto, quando subclínico, as gestantes apresentam um TSH suprimido e níveis de hormônios tireoidianos (T4L) dentro da faixa de referência para gestantes e a principal questão é diferenciar o diagnóstico entre outras formas leves de hipertireoidismo, como Doença de Graves (PEREIRA *et al.*, 2024).

A prevalência de hipertireoidismo na mulher grávida varia de 0,05% a 0,2% (38). O diagnóstico pode ser difícil, pois sintomas de intolerância ao calor, sudorese, cansaço, ansiedade e taquicardia são frequentes na gravidez. Por outro lado, perda de peso ou incapacidade de ganhar peso, não obstante manter bom apetite, taquicardia (frequência cardíaca acima de 100 bpm/min), presença de bócio e sintomas

gastrintestinais, como náuseas e vômitos de grande intensidade, podem sugerir o hipertireoidismo. A confirmação bioquímica é obtida com valores de TSH supressos, concentrações elevadas de T4 livre e/ou T3 livre. É importante mencionar que cerca de 15% das gestantes normais apresentam TSH suprimido ou abaixo da faixa da normalidade no primeiro trimestre da gestação; assim um valor subnormal de TSH neste período gestacional deve ser interpretado com cautela (MACIEL & MAGALHÃES, 2008).

Na gestação, os nódulos de tireoide podem ocorrer e na maioria das vezes é de caráter benigno e não-funcionantes. Os nódulos devem ser puncionados para identificar benignidade ou malignidade celular. Além da dosagem do TSH, pode então ser indicada a realização de ultrassonografia da glândula para avaliar o tipo de nódulo, presença de microcalcificações e linfonodos suspeitos (MACIEL & MAGALHÃES, 2008).

Complicações e Consequências

Historicamente, a morbimortalidade associada ao hipertireoidismo era elevada devido à ausência de tratamentos eficazes, com taxas de toxemia de até 70%, mortalidade perinatal de 7% e alta incidência de aborto espontâneo. Contudo, nos últimos 30 anos, essas taxas foram significativamente reduzidas, diretamente relacionadas ao controle efetivo do hipertireoidismo materno (PINHEIRO *et al*, 2008).

Segundo Maciel E Magalhães, 2008 entre as complicações maternas mais frequentes está a doença hipertensiva da gravidez, com altas taxas de aborto espontâneo e partos prematuros relatados em mulheres que já apresentavam hipertireoidismo no momento da concepção. O nível elevado de T4L é um fator principal associado ao aumento de complicações maternas,

especialmente em grávidas com hipertireoidismo descontrolado.

O hipertireoidismo neonatal é raro, com uma incidência inferior a 1% entre crianças nascidas de mães hipertireoidianas. Esse quadro resulta da transferência de anticorpos estimuladores da tireoide da mãe para o feto. Quando a mãe é tratada com medicamentos antitireoidianos, o feto se beneficia do tratamento e permanece eutireoidiano durante a gestação. No entanto, esse efeito protetor é perdido após o parto, e o hipertireoidismo clínico pode se desenvolver poucos dias depois, necessitando de tratamento com antitireoidianos. Altos níveis de anticorpos estimuladores detectados no terceiro trimestre da gestação são preditivos de hipertireoidismo neonatal. Recomenda-se a dosagem de TRAb (anticorpo anti-receptor de TSH) entre a 26ª e a 28ª semana de gestação. Em casos com elevados níveis de TRAb, deve-se realizar ultrassonografia fetal para verificar a presença de bócio ou outros sinais de hipertireoidismo, como restrição de crescimento intrauterino ou insuficiência cardíaca (PINHEIRO *et al*, 2008).

As complicações fetais mais significativas incluem restrição de crescimento intrauterino (RCIU), óbito e bócio fetal, frequentemente associadas ao descontrole da tireotoxicose. Estudos têm mostrado uma relação entre hipertireoidismo mal controlado, especialmente no terceiro trimestre, e RCIU ou baixo peso ao nascimento, com níveis elevados de T4L maternos sendo um fator chave na ocorrência de complicações fetais e neonatais. A idade avançada das pacientes e altos níveis de T4L no terceiro trimestre também influenciam o surgimento de complicações e óbitos. O hipertireoidismo não tratado causa danos à gestante tanto durante a gravidez quanto no parto. No entanto, quando o hipertireoidismo é tratado, não se observa aumento na incidência de natimortos, pré-

eclâmpsia, anomalias congênitas ou complicações pós-parto (PINHEIRO *et al.*, 2008).

Tratamento

As DATs são os pilares do tratamento do hipertireoidismo na gestação. As drogas mais utilizadas são a PTU e o MMZ. Ambas interferem fundamentalmente no processo de formação do hormônio tireoidiano, inibindo sua síntese. Contudo, podem produzir efeitos indesejáveis. Para a mãe, os efeitos colaterais ocorrem em 3% a 5% e são, na maioria, reações alérgicas eruptivas ou sintomas gastrointestinais. Nesses casos, pode-se controlar com sintomáticos (anti-histamínicos) ou realizar a troca entre DATs. Contudo, em 0,1% a 0,15%, eles podem levar a efeitos graves, como agranulocitose e insuficiência hepática. Esses dois efeitos são contraindicação absoluta para o uso de DATs e, caso ocorram com uma delas, não se recomenda a troca para outra. A paciente deve ser encaminhada para serviço especializado com urgência, e a tireoidectomia pode ser considerada, idealmente no segundo trimestre (MAGANHA *et al.*, 2022).

A tireoidectomia, durante a gestação, pode ser indicada em casos em que há efeitos adversos graves relacionados às DATs e quando não se consegue atingir as metas terapêuticas de controle do hipertireoidismo mesmo com altas doses de DATs. Se necessária, a melhor época para a tireoidectomia é o segundo trimestre da gestação. O preparo pode ser realizado com betabloqueadores. Deve-se ter cuidado especial nas gestantes com TRAb muito elevado, já que a redução do TRAb após a cirurgia é lenta e, mesmo com o sucesso no controle do hipertireoidismo materno, ainda pode haver risco de hipertireoidismo fetal, sendo necessário manter a monitorização fetal. (MAGANHA *et al.*, 2022).

PTU e MMZ são os medicamentos disponíveis para o tratamento do hipertireoidismo durante a gestação. Devido aos efeitos adversos, sobretudo a possibilidade de malformações congênitas e hipotireoidismo fetal, recomenda-se usar a menor dose possível, que mantenha a mãe levemente tireotóxica a fim de preservar a função tireoidiana fetal, pois as DATs atravessam a barreira placentária. As DATs não são recomendadas para o tratamento da TTG, pois nessa condição ocorre normalização espontânea das concentrações de HTs até o término do primeiro trimestre, podendo persistir até 18ª semana de gestação, e pelo fato de esses medicamentos estarem associados a malformações congênitas e hipotireoidismo fetal (MAGANHA *et al.*, 2022).

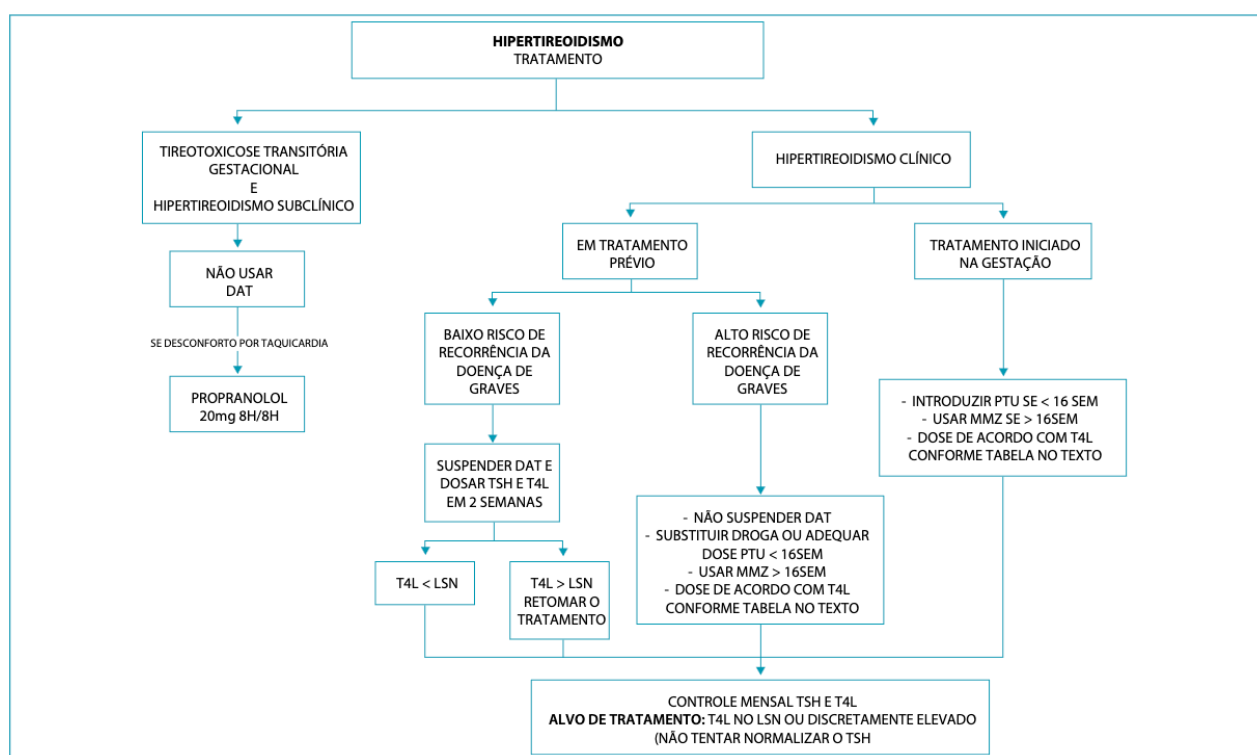
O hipertireoidismo clínico, franco ou manifesto, está associado a desfechos desfavoráveis na gestação quando não tratado adequadamente. O mau controle da tireotoxicose está associado a perda fetal, hipertensão gestacional, pre-maturidade, baixo peso ao nascimento, restrição de crescimento intrauterino, crise tireotóxica e insuficiência cardíaca congestiva materna. Dessa forma, as pacientes portadoras de hipertireoidismo clínico devem ser tratadas, enquanto aquelas com hipertireoidismo subclínico e/ou TTG devem receber apenas tratamento sintomático e monitorização (MAGANHA *et al.*, 2022).

Segundo Maganha *et al.*, 2022 não há indicação de tratamento com DAT para gestantes portadoras de hipertireoidismo subclínico. A piora ou evolução para hipertireoidismo clínico durante a gestação é incomum, porém o TSH e a T4L devem ser monitorizados a cada quatro semanas com o objetivo de identificar as pacientes que evoluem desfavoravelmente (MAGANHA *et al.*, 2022).

A dosagem do TRAb é importante para o diagnóstico etiológico do hipertireoidismo subclínico e nos casos de TRAb positivo; se as concentrações forem maiores que três vezes o limite superior da normalidade, nova medição deve ser feita entre a 18ª e a 22ª semana, quando a tireoide fetal está totalmente formada. O TRAb deve ser monitorizado, pois sabidamente atravessa a placenta. Nos casos de DG, um cui-

dado especial deve ser tomado após o parto devido ao aumento da recorrência da doença no puerpério, e a paciente deve ser encaminhada a um serviço de endocrinologia para monitorização da função tireoidiana nesse período (MAGANHA *et al.*, 2022). A figura abaixo (**Figura 3.1**) exemplifica o tratamento do hipertireoidismo, destacando as principais abordagens terapêuticas utilizadas para controlar essa condição.

Figura 3.1 Hipertireoidismo – tratamento



Fonte: MAGANHA *et al.*, 2022. **Legenda:** TSH = Hormônio estimulador da tireoide; T4L = Tiroxina livre; DAT = Droga da normalidade antitireoidiana; PTU = Propil-tiuracil; MMZ = Metimazol; LSN = Limite superior.

CONCLUSÃO

Portanto, a partir da discussão abordada, foi possível observar que o hipertireoidismo durante a gravidez é uma condição de saúde que pode ter implicações significativas para a mãe e o feto. Por isso, é crucial a educação e a conscientização sobre o hipertireoidismo na gravidez que devem ser promovidas entre profissionais de saúde e futuras mães. Assim, o manejo eficaz

na gravidez é um aspecto crucial da assistência pré-natal. A combinação de diagnóstico precoce, tratamento adequado e suporte contínuo pode fazer uma diferença significativa, garantindo uma gravidez bem-sucedida e promovendo o bem-estar de mães e bebês. Investir nesses cuidados é essencial para melhorar a saúde e a qualidade de vida das gestantes e de seus filhos, refletindo positivamente na sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, EK. *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, v. 27, n. 3, p. 315-389, 2017. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- ALMEIDA, CA. *et al.* Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 263-267, maio 2005.
- AMINO, N.; ARATA, N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 34, n. 4, p. 101438, 2020. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101438.
- BÁRTHOLO, BÁBGR. *et al.* Hipertireoidismo na gestação. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, v. 13, p. 72-79, 29 jul. 2014. DOI: <https://doi.org/10.12957/rhupe.2014.12131>.
- BRAUNSTEIN, GD. Hipertireoidismo. Manual MSD Versão Saúde para a Família, 2020. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/hipertireoidismo>>. Acesso em 31 jul.2024.
- COUTO, E.; CAVICHIOLLI, F. Doenças da tireoide na gestação. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); p. 323-327, 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 49/Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).
- DE CASTRO, JJ.; BORGES, F. Hipertireoidismo e gravidez. *Acta médica portuguesa*, v. 16, n. 5, p. 334-6, 2003. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.1205>.
- DE GROOT, L. *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 8, p. 2543-2565, 2012. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.
- MACIEL, LMZ; MAGALHÃES, PKR. Tireoide e gravidez. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, p. 1084-1095, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000700004>.
- MAGANHA, CBA *et al.* Rastreio, diagnóstico e manejo do hipertireoidismo na gestação. *Femina*, p. 481-491, 2022.
- MAIA, AL *et al.* Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 57, p. 205-232, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>.
- PEREIRA, BFR.; NARDY, LC.; FERREIRA, JMS.; PAULA, GCCF.; BERNARDES, AFS. Hipertireoidismo na gestação: Uma revisão de literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo, v.10, n. 4, p. 436-444. 2024. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i4.13443>.
- PINHEIRO, AT *et al.* Hipertireoidismo na gravidez: repercussões materno-fetais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 30, p. 452-458, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000900005>.
- PINTO, GRQ *et al.* Tireoidopatias na Gestação: uma revisão bibliográfica. *Revista Higeei@-Revista Científica de Saúde*, v. 4, n. 7, 2022.
- UCHÔA, JPM *et al.* Doença de graves – aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 34257-34268, 5 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-105>.
- VIEIRA, IC *et al.* Hipotireoidismo e suas Implicações no Período Gestacional: uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 6731-6741, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p6731-6741>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

P EDITORA
PASTEUR

Capítulo 4

MODELOS EXPERIMENTAIS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ROEDORES: MÉTODOS DE INDUÇÃO E APLICAÇÕES

CAMILA EMANUELLE DA SILVA FERREIRA¹
JOYCE LOPES MACEDO¹
BORIS TIMAH ACHA¹
NILDOMAR RIBEIRO VIANA¹
DANIEL DIAS RUFINO ARCANJO²
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS²

¹Discente – Doutoranda(o) do Programa de Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (RENOR-BIO).

²Docente – Departamento de Biofísica e Fisiologia/CCS.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Métodos Experimentais de Indução; Aplicação na Pesquisa

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é descrito como um conjunto heterogêneo de distúrbios no metabolismo da glicose, caracterizado por presença de hiperglicemia em decorrência de defeito na ação e/ou secreção de insulina. A hiperglicemia persistente está relacionada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade. A classificação de DM é baseada em sua etiopatogenia e compreende diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes (SBD, 2022). Além disso, existe um grupo específico de DM devido a outras causas, que incluem síndromes de DM monogênicas, doenças do sistema exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e DM induzido por drogas ou produtos químicos (como DM pós-transplante) (CARE *et al.*, 2023).

O DM2 é a forma mais prevalente de DM no mundo, correspondendo a aproximadamente 90 a 95% dos casos (SBD, 2022). A Federação Internacional de Diabetes informa dados de 2021 apontando que existem 537 milhões de adultos (1 a cada 10 indivíduos) com DM em todo o mundo e a previsão é que esse número deverá aumentar para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045 (IDF, 2021).

Em função de sua incidência e prevalência, o DM representa um grande custo ao paciente e ao sistema de saúde, em que cerca de 12% dos gastos globais em saúde estão ligados ao manejo dessa doença e das complicações a ela associadas. Entre as complicações estão a insuficiência renal crônica, a gangrena que requer amputação de membros inferiores, a cegueira e doenças cardiovasculares, complicações que trazem prejuízos na capacidade funcional, na autonomia e qualidade de vida dos doentes (COSTA *et al.*, 2017).

Toda essa problemática envolvendo o DM justifica a realização de pesquisas visando a identificação de compostos ativos com efeitos hipoglicemiantes e seus mecanismos de ação que possam ser utilizados como recursos auxiliares no tratamento da doença e/ou para a produção de novos fármacos, e ainda de recursos eletrotermofototerapêuticos ou outras estratégias que possam auxiliar no manejo da doença e de suas complicações. Nesse contexto, estudos pré-clínicos com a utilização de modelos experimentais da doença em animais têm importante papel na geração de conhecimentos, propiciando o estudo de órgãos e tecidos alvos para a geração de conhecimentos sobre a patogênese e tratamento da doença e de suas complicações em curto intervalo de tempo e com custos relativamente menores para posterior execução de ensaios clínicos e de aplicação translacional (PANDEY & DVORAKOVA, 2020).

A produção de resultados fidedignos e reprodutíveis requer a utilização de método de indução de diabetes validado e a escolha de modelo animal que apresente características semelhantes às aquelas encontradas em humanos com o tipo de DM a ser estudado em termos de patogênese, fisiopatologia e complicações da doença (RADENKOVIĆ *et al.*, 2015).

Existem diversos modelos experimentais para indução de diabetes, dentre os quais podem ser destacados: 1. modelos genéticos, comumente chamados de modelo experimental espontâneo (animais onde ocorre uma mutação gênica) ou com animais transgênicos ou animais em que foi produzido knock-out de um ou mais genes; 2. modelos em que a resistência à insulina é secundária a uma condição patológica ou aqueles nos quais a resistência à insulina é induzida por meio de dietas ricas em açúcares e gorduras (KIRSTEN *et al.*, 2010); 3. modelos em que o DM é induzido cirurgica-

mente, obtido por uma ligadura dos ductos pancreáticos ou pela remoção parcial ou total do pâncreas (GARCIA *et al.*, 2018), e 4. modelos induzidos por fármacos, sendo os dois fármacos diabetogênicos mais utilizados o aloxano e a estreptozotocina (SZKUDELSK *et al.*, 2001).

Os métodos de indução de diabetes mais utilizados são os modelos induzidos por fármacos, dentre eles, a estreptozotocina, um análogo citotóxico da glicose que desencadeia a destruição das células beta pancreáticas em doses baixas e altas pelos seus efeitos pró-inflamatórios e alcalinizantes. Outro fármaco diabetogênico é o aloxano, que aumenta o nível de espécies reativas de oxigênio nas células beta pancreáticas, o que resulta em fragmentação do DNA e apoptose (KOTTAISAMY *et al.*, 2021). Comparando os dois fármacos, pode-se destacar que a hiperglicemia desenvolvida pelo aloxano é menos estável, o que torna a estreptozotocina o fármaco preferível em modelos experimentais nos quais são analisados os efeitos a longo prazo de moléculas antidiabéticas (RADENKOVIĆ *et al.*, 2015).

Para fins de pesquisa, os roedores são os animais mais comumente utilizados em experimentos, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento de estratégias para a prevenção e o tratamento precoce do DM. O uso desses animais é justificado pelo fato de apresentarem semelhanças anatômicas, fisiológicas e genéticas com os humanos. Além disso, oferecem vantagens pelo fato de serem animais de pequeno porte, fácil manuseio, alta reprodutibilidade, baixo custo e ciclo de vida curto (BRYDA, 2013).

Porém, apesar de sua contribuição significativa, é importante reconhecer que esses modelos possuem limitações, especialmente no que diz respeito à lacuna de conhecimento das complicações de DM a longo prazo, por conta da dificuldade em manter experimentos com animais por tempo suficiente para que sejam

completamente comparáveis aos estágios mais avançados da doença em humanos (MARTÍN-CARRO *et al.*, 2023).

Apesar disso, o estudo de DM com o uso de modelos experimentais em animais continua sendo uma ferramenta fundamental para a compreensão dos processos fisiopatológicos, além de proporcionar uma maneira acessível para análise de processos biológicos e desenvolvimento de terapias para essa doença. Ainda que a ciência e a tecnologia tenham avançado, o DM2 é o tipo de diabetes com maior incidência e prevalência, colocando o aprimoramento dos modelos experimentais em evidência como parte importante do desenvolvimento dos conhecimentos sobre essa doença. Diante do exposto, o objetivo deste capítulo é descrever os modelos experimentais mais utilizados para indução de DM em roedores, especificamente ratos e camundongos, com características semelhantes àquelas do diabetes tipo 2 em humanos.

MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão integrativa, estruturada em seis etapas descritas a seguir, e que consistiram em: (1) identificação do tema e definição da questão de pesquisa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (5) interpretação dos resultados; e (6) apresentação da revisão.

A revisão integrativa foi realizada no período de janeiro a março de 2024, utilizando as bases de dados PubMed, Lilacs/BVS e Scopus. Foram utilizados descritores indexados no banco de descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), conforme a seguinte estratégia de

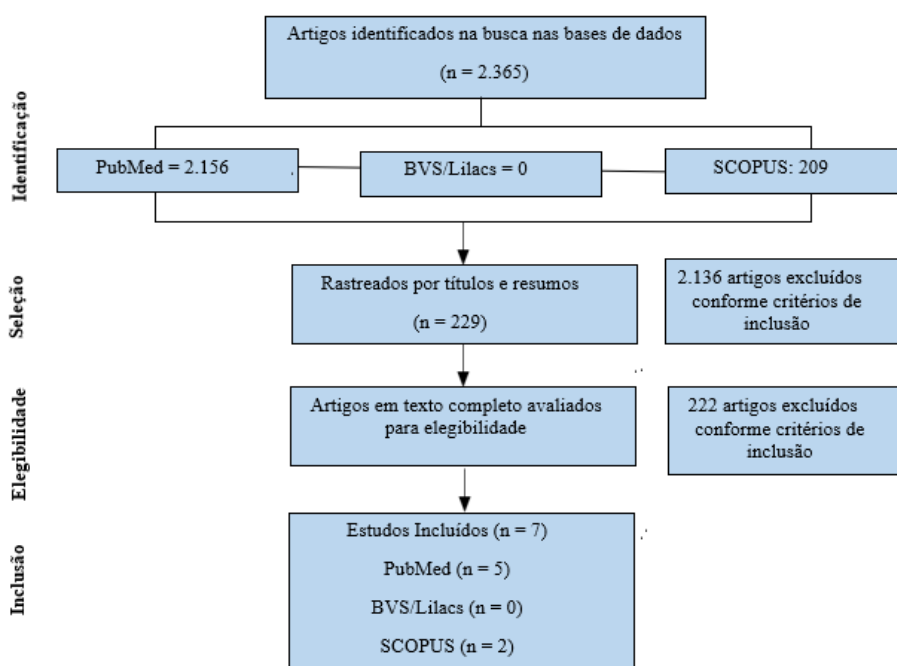
busca: ((indução de diabetes mellitus OR diabetes experimental OR modelos de diabetes) AND (rato OR camundongo) AND (dieta OR dieta hiperlipídica OR estreptozotocina OR aloxano OR nitrilotriacetato férrico OR pancreatemia OR fármacos) AND (validação OR comprovação OR padronização)).

Foram incluídos artigos originais que demonstrassem métodos de indução de diabetes mellitus em ratos e camundongos, publicados nos idiomas português e inglês e no recorte temporal de 2013 a 2024. Foram excluídos os artigos que não descreveram a dose da substância utilizada, assim como a via de administração e tempo de indução, os que não descreveram o percentual de macronutrientes ou tempo de utilização da dieta, que utilizaram outros modelos de indução ou com indução de outras patologias associadas ao diabetes; estudos cujos resultados não constasse comparações entre grupos normal e diabético, e ausência de marcadores de resistência à insulina nos resultados. Além de estudos de revisão, bem como artigos de opinião não embasados em dados de pesquisa.

Os trabalhos foram analisados de maneira independente por quatro pesquisadores (CESF, JLM, BTA e NRV), considerando sequencialmente os aspectos: títulos e resumos dos estudos identificados em cada base de dados; recorte temporal; disponibilidade de trabalho completo; tipo de estudo; atendimento da temática do estudo. Os resultados dos estudos foram apresentados em quadro com apresentação de autor(es) do estudo, ano de publicação, método de indução, tipo de diabetes induzido, espécie utilizada, variáveis analisadas e desfechos considerados.

As buscas realizadas nas diferentes bases de dados resultaram em um total de 2.365 artigos, sendo 2.156 artigos na base de dados PubMed e 259 Scopus, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Após seleção e remoção dos artigos que não preencheram os critérios de inclusão e exclusão, foram considerados elegíveis para este trabalho um total de 7 artigos. O fluxograma abaixo (**Fluxograma 4.1**) apresenta o fluxograma que descreve o detalhamento da seleção dos artigos e os respectivos resultados das buscas.

Fluxograma 4.1 Fluxograma de identificação e seleção dos estudos nas bases de dados



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Enfatiza-se que todos os protocolos experimentais utilizados nos artigos incluídos nesta revisão foram de modelos com características de DM2 em humanos. Após busca e aplicação dos critérios de elegibilidade, e sete artigos foram incluídos, sendo que dois utilizaram o mé-

todo de indução com dietas hiperlipídicas, quatro utilizaram como método de indução misto, com uso de dieta e do fármaco STZ, e um utilizou o método de indução somente com o fármaco STZ. Para possibilitar um maior entendimento das características e dos resultados dos estudos incluídos, eles foram dispostos em um quadro que detalha melhor os métodos de indução, conforme apresentado na tabela abaixo (**Tabela 4.1**).

Tabela 4.1 Principais informações presentes nos artigos sobre desenvolvimento, padronização e/ou confirmação diagnóstica de diabetes tipo 2 em ratos e camundongos

Autor, ano (País)	Tipo de Diabetes mellitus e espécie utilizada	Desenho da pesquisa e men- suração de desfechos	Desfechos
WIGGINS; SORGE, 2022 (Estados Uni- dos)	- DM 2. - Camundongos da cepa CD-1, adultos jovens, machos e fê- meas.	Método de indução: - Consumo de dieta REG, DAP, DAP2 e DHL (4 semanas).	- Marcadores de controle glicêmico: ↑ TTGI nos grupos de todas as dietas;
		Marcador de controle glicê- mico: - TTGI.	- Controle metabólico: ↑ peso corporal dos camundongos alimentados por DAPe DHL;
		Controle metabólico: - Peso corporal.	- Análise ocular: espessura diferenci- ada nas camadas da retina com uso de DAP e DAP2.
NAMEKAWA <i>et al.</i> , 2017 (Japão)	- DM 2; - Ratos WBKDF e WBKDF machos.	Análise ocular: - ETO.	
		Método de indução: - Consumo de dieta DHL e DRF (4 semanas).	- Marcadoresde controle glicêmico: ↑ glicemia maior no grupo alimentado com DHL (11 semanas); ↑ insulinemia maior no grupo alimentado com DRF (11 semanas).
		Marcadores de controle glicê- mico: - Níveis plasmáticos de gli- cose sem jejum e insulina.	- Controle metabólico: ↑ peso corporal e de gordura Epididimal nos grupos ali- mentados com dieta DHL e DRF;
GUO <i>et al.</i> , 2022 (China)	- DM2; - Camundongos fê- meas com 6 sema- nas.	Controle metabólico: - Peso corporal e presença de gordura epididimal.	- Avaliação bioquímica: ↑ CT, FL e TG nos grupos alimentados com dieta DHL.
		Avaliação bioquímica: - Análise de CT, FL e TG.	
		Método de Indução: - Dieta DHL (2 semanas); - Administração de STZ (via IP) nas doses de 60 mg/kg, 80 mg/kg e 100 mg/kg.	- Marcadores de controle glicêmico: ↑ glicemia em jejum em todos os grupos DHL e STZ.
		Marcadores de controle glicê- mico: - Níveis de glicose em jejum.	- Controle metabólico: ↓ peso corporal em todos os grupos DHL e STZ; - Avaliação histopatológica: ↑ esteatose nem todos os grupos DHL e STZ; de- sorganização das cordões de hepatóci-

		Controle Metabólico: - Peso corporal. Avaliação histopatológica. Avaliação bioquímica: - CT, HDL, LDL, TG; - AST e ALT; - CrS e TNU.	tos e aparecimento de vacúolos lipídicos nas concentrações de 80 e 100mg/Kg de STZ; - Avaliação bioquímica: ↑ CT e ↑ LDL (em todos os grupos DHL e STZ), ↑ HDL-C e ↓ TG (no grupo de 100mg/Kg de STZ); - Função hepática: ↑ ALT e AST em todos os grupos DHL e STZ. - Função renal: ↑ TNU e ↑ CrS em todos os grupos DHL e STZ.
MAGALHÃES <i>et al.</i> , 2019 (França)	- DM2; - Ratos Wistar machos com 10 semanas de idade.	Método de Indução: - Dieta DHL (1 semana e 5 dias); - Administração de STZ (via IP) na dose de 40mg/Kg Marcadores de controle glicêmico: - Níveis de glicose em jejum e MAHRI; - Insulina e glucagon. Controle metabólico: - Níveis de glicogênio hepático e muscular. Avaliação bioquímica: - CT, HDL, LDL, VLDL, TG. - AST e ALT. - CrS e TNU.	- Marcadores de controle glicêmico: ↑ glicemia em jejum (DHL -STZ); ↔ insulina (DHL -STZ); ↑ HOMAR-IR (DHL -STZ); ↓ Glucagon (DHL -STZ). - Controle metabólico: ↓ glicogênio hepático e muscular - Avaliação bioquímica: ↑ TG e VLDL (DHL -STZ); ↓ HDL (DHL -STZ); ↔ CT e LDL (DHL -STZ). - Função renal: ↔ SCr (DHL -STZ); ↑ TNU (DHL -STZ).
SANTOS <i>et al.</i> , 2021 (Brasil)	- DM2; - Ratos Wistar machos (aproximadamente 200 g).	Método de indução: - Dieta de cafeteria (9 semanas); - Administração de STZ (via IP) nas doses 30 mg/kg, 35 mg/kg e 40 mg/kg; Marcadores de controle glicêmico: - Níveis de glicose em jejum; - Insulina e glucagon; - HOMA-IR. Controle metabólico: - Níveis de glicogênio hepático e muscular. Avaliação bioquímica: - HDL, PT, ALB, CrS, α-amilase; - ALT, ALT e Ureia e AST. Avaliação histopatológica	- Marcadores de controle glicêmico: ↑ glicemia e ↔ insulina em jejum em todos os grupos STZ; ↑ HOMA-IR (grupos 35 e 40mg/Kg) e ↓ Glucagon em todos os grupos STZ. - Controle metabólico: níveis de glicogênio hepático e muscular no grupo 40mg/Kg. - Avaliação bioquímica: ↑HDL (30STZ) ↓HDL (STZ35 e STZ40), ↑PT (30STZ) ↓PT (STZ35 e STZ40), ↑CrS (30STZ, 35STZ e 40STZ), ↑ALB (30STZ) ↓ALB (STZ35 e STZ40), AU ↑ (30STZ) ↓ (STZ35 e STZ40), α-amilase (30STZ, 35STZ e 40STZ). - Função hepática: ↑ ALT e AST nos grupos de todos os STZ; - Função renal: ↑ Ureia em todos os grupos STZ; - Avaliação histopatológica: esteatose em todos os grupos STZ.
NATH <i>et al.</i> , 2017 (Índia)	- DM2; - Camundongos albinos Swiss.	Método de indução: - Dieta DHL (3 semanas); - Administração de STZ (via IP) na dose de 40 mg/kg Marcadores de controle glicêmico:	- Marcadores de controle glicêmico: ↑ glicemia, ↑ IPGTT e ↑ IPIST nos grupos STZ. - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA: ↑ TG, ↑ CT, ↑ LDL e ↓ HDL nos grupos STZ;

		- Glicose em jejum; - IPGTT; - TEIP.	- Função hepática e renal: ↑ TBARS, ↑ carbonilação de proteínas e ↓ atividade da catalase nos grupos de todos os STZ.
		Avaliação bioquímica: - TG; CT; LDL; HDL. - SRAT, carbonilação de proteínas e catalase.	- HISTOPATOLÓGICO: esteatose em todos os grupos STZ.
		Avaliação histopatológica	
		Método de indução:	
		- Dieta DHL (tempo não informado);	
		- Administração de STZ (via IP) na dose de 50 mg/kg de	- MARCADORES DE CONTROLE GLICÊMICO: ↑ glicemia, ↑ IPGTT e ↓ GSIS nos grupos de todos os STZ.
CHAUDHRY <i>et al.</i> , 2013 (Índia)	- DM2;	Marcadores de controle glicêmico:	- CONTROLE METABÓLICO: ↓ peso corporal
	- Camundongos DNO e C57BL/6J.	- Glicose em jejum; - TTGI; - GSIS.	- Avaliação histopatológica: ↓ massa das células beta na área das ilhotas.
		Controle Metabólico: - Peso corporal	
		Avaliação histopatológica	

Legenda: ↓ diminuição; ↑ aumento; ↔ sem alteração; * único com influência; DM – Diabetes mellitus; CD-1 -CEPA Charles River Labs; REG – Ração Regular; DAP – Dieta Americana Padrão; DAP2 - Versão Sem Gordura Trans da Dieta Americana Padrão; DHL - Dieta hiperlipídica; TTGI - Teste de Tolerância à Glicose Intraperitoneal; ETO - Exame de Tomografia Óptica; DRF- Dieta Rica em Frutose; WBKDF - Wistar Bonn Kobori (WBN/Kob) diabetic fatty; CT – Colesterol total; LDL - Colesterol Lipoproteico de Baixa Densidade; HDL - Colesterol Lipoproteico de Alta Densidade; VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade; FL – Fosfolípidos; PL - Proteínas totais; AU - Ácido úrico; ALB - Albumina; TG – Triglicerídeos; AST - Alanina Transaminase; STZ - estreptozotocina; IP - Intraperitoneal; OGTT - Oral glucose tolerance test; MAHRI - Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; TEIP - Teste de Estimulação de Ilhotas Pancreáticas; SRAT - Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; DNO - Diabético Não-Obeso; GSIS - Secreção de Insulina Estimulada por Glicose; TTGI - Teste de Tolerância à Glicose Intraperitoneal; ALT - Alanina Transaminase; CrS – Creatinina Sérica; TNU - Teste de Nitrogênio Ureico.

Dentre os estudos analisados, o uso de dieta hiperlipídica (DHL) destaca-se como método experimental de indução de DM mais utilizado (WIGGINS *et al.*, 2022; NAMEKAWA *et al.*, 2017; MAGALHÃES *et al.*, 2019), isso se justifica no fato de que o consumo contínuo de dietas ricas em gordura por ratos está associado ao aumento do consumo calórico diário, o que pode resultar em excesso de peso e obesidade. Além disso, há comprometimento estrutural e funcional em diversos tecidos, tais como o fígado (respostas inflamatórias e alterações no gene da β -oxidação em camundongos), tecido adiposo (lipogênese e hipertrofia) e pâncreas

(acúmulo de lipídios pancreáticos e aumento de HOMA-IR) (STOTT & MARINO, 2020).

Contudo, embora o consumo regular de DHL (24% kcal de proteínas, 62% kcal de carboidratos, 14% kcal de gorduras), possa levar ao desenvolvimento de obesidade e aumentar o risco a várias doenças crônicas, não é necessariamente um bom modelo para estudar todos os aspectos da fisiopatologia e complicações de DM, especialmente DM2. Se for considerado, por exemplo, as complicações oculares dessa doença, apenas os modelos de indução com dietas DAP e DAP2 influenciaram a responsividade e a espessura da retina e suas camadas (WIGGINS & SORGE, 2022).

Além da dieta rica em lipídios, há também dietas ricas em carboidratos, dentre elas as dietas DAP e DA2 que são compostas por 49,0% kcal de carboidratos, 15,4% kcal de proteína, 35,6% kcal de gorduras, sendo sua composição semelhante, e somente diferindo-se em decorrência da origem da gordura usada em suas composições, sendo a DAP composta por gordura trans hidrogenada, e a DAP2 caracterizada por não conter gordura trans, pois há uma substituição do gordura trans por Crisco®, uma gordura vegetal que não contém gordura trans. Essas dietas foram utilizadas pelos pesquisadores Wiggins e Sorge (2022), por ser modelos que mimetizam mais a dietas dos humanos que desenvolvem o DM2, pois eles apresentam uma alta ingestão de carboidratos, e não de gordura, como é a proposta no modelo de dieta DHL. Ainda mais, o tratamento de primeira linha para DM2 é a redução de carboidratos (FEINMAN *et al.*, 2015).

De fato, o consumo de uma dieta rica em carboidratos resulta em uma série de desfechos relacionados ao DM2, como intolerância à glicose. A dieta rica em carboidratos (DAP e DAP2) contribuiu para esses desfechos relacionados ao DM2, mesmo sem induzir obesidade, destacando a importância dos componentes da dieta não apenas na obesidade como também na patogênese do DM e de alterações significativas na espessura retiniana, possivelmente relacionadas com a retinopatia associada a DM. Em contraste, a DHL contribui para um aumento significativo na porcentagem de gordura corporal, mas seu consumo não necessariamente resulta em manifestação de sintomas e complicações de DM, como alterações no metabolismo da glicose e problemas na visão (WIGGINS; SORGE, 2022).

No contexto dos padrões alimentares relacionados ao estilo de vida ocidental, outra denominação de dieta é a dieta de cafeteria, empregada em estudos com animais para simular o

paladar e o alto teor calórico associados ao consumo alimentar na cultura ocidental (TEIXEIRA *et al.*, 2019). Na pesquisa realizado por Santos *et al.* (2021), a dieta de cafeteria combinada com administração de doses baixas de estreptozotocina foi eficaz em produzir resistência à insulina e no aparecimento de manifestações clínicas semelhantes àquelas observadas no DM2, sendo as doses de STZ de 35 e 40 mg/kg as mais eficientes. Resultados semelhantes foram encontrados por Castro *et al.* (2017), que confirmaram também a ação diabetogênica da STZ associada à dieta de cafeteria, levando a danos irreversíveis nas células beta pancreáticas e na perda da função celular de produção e liberação de insulina.

Além disso, o modelo de dieta de cafeteria tem se mostrado eficiente na indução de diversas alterações metabólicas, como hiperglicemia e hiperinsulinemia (LALANZA & SNOEREN, 2021), além de aumento do ganho de peso corporal em animais experimentais (SAMPEY *et al.*, 2011). Nesse contexto, a dieta desempenha um papel crucial no desenvolvimento de desfechos relacionados ao DM2 em camundongos, independentemente da obesidade.

Os diferentes resultados observados parecem estar ligados às variações nas concentrações de gordura e no tipo de fonte lipídica da dieta. Dietas com altos percentuais de gordura estão associadas a alterações metabólicas mais graves, incluindo hiperglicemia, hiperinsulinemia e aumento da resistência à insulina, além de maior estresse oxidativo, inflamação e acúmulo de lipídios nos tecidos hepático, adiposo e pancreático (STOTT & MARINO, 2020).

Em relação às espécies animais utilizadas, a preferência dada pela linhagem endogâmica utilizada nos métodos de Wiggins e Sorge (2022) é devido à menor variabilidade comportamental e genética quando comparada às outras linhagens (KNIGHT & ABBOTT, 2002; BENAVIDES, 2003). Alguns estudos indicam

que as cepas endogâmicas exibem uma quantidade igual ou até maior de variabilidade fenotípica em comparação com as cepas exogâmicas (JENSEN *et al.*, 2016; TUTTLE *et al.*, 2018), além de sugerir a presença de problemas com fecundidade (MURRAY *et al.*, 2010). Nesse sentido, os camundongos não consanguíneos possuem menor variabilidade nos testes de glicemia do que camundongos C57BL/6 (JENSEN *et al.*, 2016); logo, podem constituir-se em animais experimentais mais rentáveis e em modelo experimental que proporcione resultados de maior reprodutibilidade.

A preferência por ratos e camundongos machos nos modelos experimentais de DM, como observado nos estudos incluídos nesta revisão, dá-se em virtude da proteção do estrogênio conferida às fêmeas em relação à suscetibilidade, à obesidade e suas morbidades relacionadas, tais como resistência à insulina, inflamação e esteatose hepática (STUBBINS *et al.*, 2012). Acredita-se que essa proteção ocorre devido o estrogênio potencializar a resposta secretora de insulina após a ativação da proteína quinase dependente de Guanilato Ciclase Solúvel (cGMP) (ROPERO *et al.*, 1999), bem como promover a biossíntese de insulina (NADAL *et al.*, 1998), corroborando com dados que apontam diminuição da gliconeogênese e da glicogenólise após a administração de estrogênio em ratos, bem como em humanos (QIU *et al.*, 2017; CARTER *et al.*, 2001).

Embora seja possível induzir DM2 apenas com uso de dietas específicas, a combinação de dieta com a administração de STZ pode ser vantajosa por possibilitar indução em período de tempo mais curto. Assim, a dieta rica em lipídios induzirá resistência à insulina, um fenômeno relacionado ao excesso de peso e obesidade. E, por outro lado, a administração de STZ em doses baixas pode provocar lesões em parte das células beta pancreáticas. Dessa forma, a in-

teração desses fatores resulta no desenvolvimento de DM, caracterizado pela combinação de resistência à insulina e produção reduzida desse hormônio (SKOVSO, 2014).

Esse modelo de DM2 misto, utilizando dieta com STZ, é amplamente considerado como o mais representativo entre os modelos experimentais induzíveis descritos na literatura, reproduzindo características da doença manifestada em humanos. Um estudo que analisou quatro modelos de indução de DM2 demonstrou que o modelo utilizando DHL e STZ apresentaram resultados com valores maior de glicemia, além de aumento da resistência à insulina no teste de clampeamento hiperinsulinêmico-euglicêmico e redução significativa da expressão do transportador de glicose GLUT4, comparado com o método de indução somente com DHL (CHAO *et al.*, 2018).

Nesta revisão foram incluídos quatro estudos que utilizaram modelos experimentais para indução de DM por meio de combinação de DHL com administração de STZ. Nesse contexto, destacaram-se dois modelos: o de Magalhães *et al.* (2019) e o de Chaudhry *et al.* (2013).

No estudo de Magalhães *et al.* (2019) foi desenvolvido um modelo de indução de DM2, ratos Wistar machos (240-250g) foram divididos em grupo controle (ração comercial) e grupo DHL + STZ (66,5%-ração comercial, 13,5%-banha e 20%-açúcar). O grupo DHL + STZ foi mantido com a ração modificada por 12 dias, seguida por uma única dose de STZ (40 mg/kg) por via intraperitoneal no 13º dia. A confirmação do diabetes foi realizada medindo-se a glicemia 72 horas após a administração de STZ (16º dia), utilizando como ponto de corte glicemia pós-prandial maior ou igual a 288 mg/dL. Após acompanhamento de 39 dias, os resultados demonstraram manifestações típicas do DM2, incluindo hiperglicemia significativa, aumento do índice HOMA-IR, glicosúria e resistência à insulina. Adicionalmente, os ratos

apresentaram hiperglicemia associada à hiperlipidemia, redução dos níveis de glucagon, e níveis de insulina inalterados.

Já o modelo desenvolvido por Chaudhry *et al.* (2013) utilizou camundongos machos (NOD/SCID/ γ chainnull e C57BL/6J) que receberam STZ 50 mg/kg diariamente durante 5 dias por via intraperitoneal. Os animais a serem submetidos à indução de diabetes foram distribuídos em dois grupos, em que um dos grupos tinha ingestão alimentar ad libitum e recebeu STZ (alimentados + STZ) e o outro grupo foi mantido em jejum durante 6 h antes de receber STZ (jejum + STZ). Dez dias após o início do protocolo experimental, ambos os grupos de camundongos diabéticos (alimentados + STZ e jejum + STZ) apresentaram tolerância à glicose significativamente pior em relação ao grupo de camundongos controle (tratados com veículo), mas não houve diferenças entre os grupos de camundongos diabéticos C57BL/6J (alimentados + STZ e jejum + STZ) vinte dias após o início do protocolo quanto a glicemia em jejum, concentrações séricas de insulina, massa de células β das ilhotas pancreáticas e eliminação de glicose durante os testes intraperitoneais de tolerância à glicose (IPGTT). Os fenótipos de intolerância à glicose (camundongos C57BL/6J) persistiram durante 20 semanas, independentemente de terem sido alimentados ou mantidos em jejum antes da administração de STZ. No entanto, os camundongos C57BL/6J do grupo jejum + STZ perderam peso durante as repetidas sessões de jejum/alimentação necessárias para completar o protocolo experimental.

Quanto à dose mais adequada de STZ para a indução de DM2, o único estudo que aponta uma investigação de dose ideal é o de Guo *et al.* (2022), que investigou a dose apenas em camundongos fêmeas e, considerando a taxa de sobrevivência e o sucesso do modelo, constatando 'que a dose de 100 mg/kg seria a ideal. Além disso, observaram também que, apesar de

não interferir na glicemia, as doses mais baixas de STZ em administração única desencadeiam defeitos funcionais nas células beta das ilhotas pancreáticas. De forma complementar, Rossi e Heldstab (1981) apontaram que os efeitos do diabetes latente induzido por STZ, em ratos, demonstram uma redução na área das ilhotas pancreáticas, bem como uma diminuição na quantidade de insulina nas ilhotas em comparação com animais normais.

Uma observação importante a ser mencionada foi o desenvolvimento de esteatose hepática observado nos grupos tratados com STZ nas doses de 30 e 45 mg/kg (SANTOS *et al.*, 2021), corroborando com estudos que apontam DM2 como um dos principais contribuintes para essa condição (DAI *et al.*, 2017; FORNLANI *et al.*, 2016). A resistência à insulina e o diabetes tipo 2, com ou sem a síndrome metabólica, resultam na liberação de ácidos graxos pelos adipócitos, que se acumulam no tecido hepático, promovendo a lipogênese e elevando os níveis de triglicerídeos hepáticos (LORIA *et al.*, 2013).

Em relação às alterações no peso corporal, houve diferenças nos resultados dos estudos incluídos nesta revisão. Um aumento do peso corporal foi encontrado nos estudos em que a indução do diabetes foi obtida por uso de dieta (WIGGINS & SORGE, 2022; NAMEKAWA *et al.*, 2017), enquanto nos estudos com modelos com uso combinado de dieta e administração de STZ houve diminuição do peso corporal (GUO *et al.*, 2022; MAGALHÃES *et al.*, 2019; NATH *et al.*, 2017; CHAUDHRY *et al.*, 2013). Essas diferenças nos resultados podem estar relacionadas com as diferenças metodológicas dos estudos. Uma outra possível explicação envolve o fato de a STZ ser uma droga diabetogênica que apresenta efeitos citotóxicos mediados por mecanismos de metilação do DNA, produção de óxido nítrico e geração de espécies reativas de oxigênio. Desta forma, a redução do

peso após aplicação da droga pode ser decorrente de toxicidade sobre as células beta (ELE-AZU *et al.*, 2013).

Esta revisão apresenta algumas limitações que dificultam análises e comparações mais aprofundadas, dentre as quais se destacam divergências quanto aos protocolos utilizados, tais como tipos de dietas e seu período de oferta, doses de STZ, espécies animais e parâmetros de controle glicêmico, metabólicos e bioquímicos avaliados.

CONCLUSÃO

O método de indução de diabetes mais utilizado foi o misto, envolvendo combinação da oferta de DHL com a administração única ou múltipla de STZ por via intraperitoneal, resultando em modelo de diabetes tipo 2, o qual é considerado, dentre os modelos experimentais

induzíveis descritos na literatura, o que melhor mimetiza as características da doença. Os protocolos de indução utilizando o modelo DHL e STZ reproduzem não apenas as características patológicas, como também os mecanismos de desenvolvimento do DM2 em humanos. É importante mencionar que modelos envolvendo a combinação de dieta de cafeteria e baixas doses de STZ também têm se mostrado eficazes na indução de resistência à insulina e simulação dos efeitos de DM2, incluindo danos às células beta pancreáticas e desenvolvimento de esteatose hepática. Portanto, os resultados desta pesquisa possibilitam que novos estudos possam ter foco na patogênese de DM2, na interação entre fatores ambientais e na avaliação de novos protocolos de indução, potencializando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRYDA, EC. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Missouri medicine*, v. 110, n. 3, p. 207, 2013.
- CASTRO, CA. *et al.* Experimental type 2 diabetes induction reduces serum vaspin, but not serum omentin, in Wistar rats. *International Journal of Experimental Pathology*, v. 98, n. 1, p. 26-33, 2017. DOI: 10.1111/iep.12220.
- CHAO, PC. *et al.* Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 101, p. 155-161, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.084.
- CHAUDHRY, ZZ. *et al.* Streptozotocin is equally diabetogenic whether administered to fed or fasted mice. *Laboratory animals*, v. 47, n. 4, p. 257-265, 2013. DOI: 10.1177/0023677213489548.
- COSTA, AF. *et al.* Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad de Saude Publica*, v. 33, p. e00197915, 2017. DOI: 10.1590/0102-311X00197915.
- DAI, W. *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine*, v. 96, n. 39, p. e8179, 2017. DOI: 10.1097/MD.00000000000008179.
- ELEAZU, CO. *et al.* Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, v. 12, p. 1-7, 2013. DOI: 10.1186/2251-6581-12-60.
- FEDERATION, ID. IDF diabetes atlas, tenth. International Diabetes, 2021.
- GUO, R. *et al.* Female mouse model of diabetes mellitus induced by streptozotocin and high-carbohydrate high-fat diet. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, p. 547-555, 2022. DOI: 10.24425/pjvs.2022.142042.
- JENSEN, VS. *et al.* Rodent model choice has major impact on variability of standard preclinical readouts associated with diabetes and obesity research. *American journal of translational research*, v. 8, n. 8, p. 3574, 2016.
- KNIGHT, J.; ABBOTT, A. Mouse genetics: Full house. *Nature*, v. 417, n. 6891, p. 785-787, 2002.
- KOTTAISAMY, CPD. *et al.* Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Laboratory animal research*, v. 37, n. 1, p. 23, 2021. DOI: 10.1186/s42826-021-00101-4.
- LALANZA, JF.; SNOEREN, EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 122, p. 92-119, 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.003.
- LORIA, P.; LONARDO, A.; ANANIA, F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatology research*, v. 43, n. 1, p. 51-64, 2013. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01031.x.
- MAGALHÃES, DA. *et al.* High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *An Acad Bras Cienc.*, v. 91, p. e20180314, 2019. DOI: 10.1590/0001-3765201920180314.
- MARTÍN-CARRO, B. *et al.* Experimental models to study diabetes mellitus and its complications: limitations and new opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10309, 2023. DOI: 10.3390/ijms241210309.
- NAMEKAWA, J. *et al.* Effects of high-fat diet and fructose-rich diet on obesity, dyslipidemia and hyperglycemia in the WBN/Kob-Leprfa rat, a new model of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 79, n. 6, p. 988-991, 2017. DOI: 10.1292/jvms.17-0136.
- NATH, S.; GHOSH, SK.; CHOUDHURY, Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 84, p. 20-30, 2017. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.10.007.

PANDEY, S.; DVORAKOVA, MC. Future perspective of diabetic animal models. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, v. 20, n. 1, p. 25-38, 2020. DOI: 10.2174/1871530319666190626143832.

QIU, S. *et al.* Hepatic estrogen receptor α is critical for regulation of gluconeogenesis and lipid metabolism in males. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1661, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-01937-4.

ROSSI, G L.; HELDSTAB, A. Morphometric studies of pancreatic islets and retinal vessels of rats with streptozotocin-induced latent diabetes. *Diabete & Metabolisme*, v. 7, n. 2, p. 77-86, 1981. PMID: 7018947.

SANTOS, MMR. *et al.* Combination of cafeteria diet with intraperitoneally streptozotocin in rats. A type-2 diabetes model. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 36, p. e360702, 2021. DOI: 10.1590/ACB360702.

SKOVSO, S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of diabetes investigation*, v. 5, n. 4, p. 349-358, 2014. DOI: 10.1111/jdi.12235.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Editora Clannad, 2022.

STOTT, NL.; MARINO, JS. High fat rodent models of type 2 diabetes: from rodent to human. *Nutrients*, v. 12, n. 12, p. 3650, 2020. DOI: 10.3390/nu12123650.

STUBBINS, RE. *et al.* Oestrogen alters adipocyte biology and protects female mice from adipocyte inflammation and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 1, p. 58-66, 2012. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01488.x.

SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*, v. 50, n. 6, p. 537-546, 2001. PMID: 11829314.

TEIXEIRA, D. *et al.* The metabolic and neuroinflammatory changes induced by consuming a cafeteria diet are age-dependent. *Nutritional Neuroscience*, v. 22, n. 4, p. 284-294, 2019. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1380892.

TUTTLE, AH. *et al.* Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice. *Nature methods*, v. 15, n. 12, p. 994-996, 2018. DOI: 10.1038/s41592-018-0224-7.

WIGGINS, AM.; SORGE, RE. An improved model of type 2 diabetes with effects on glucose tolerance, neuropathy and retinopathy with and without obesity. *Physiology & behavior*, v. 248, p. 113740, 2022. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.113823.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 5

ASPECTOS CLÍNICOS - EPIDEMIOLÓGICOS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

ALESSANDRA SANTIAGO THEOS BAPTISTA DOS SANTOS¹
ALESSANDRO ALHO DOS PRAZERES¹
ANDRÉ AUGUSTO CORREA PEREIRA¹
BRENDY SILVA GAIA FARIAS¹
DALVACY DE SOUSA RIBEIRO¹
ELIVANIRA BENTO DA SILVA RABÊLO GUAJAJARA¹
ISAC GERVINO RODRIGUES SILVA¹
JOÃO GABRIEL NOGUEIRA DE VASCONCELOS¹
JOÃO HENRIQUE PINTO DOS SANTOS¹
JOÃO PAULO DOS SANTOS SILVA¹
LUCAS DA SILVA VINAGRE¹
LUCAS GABRIEL FARIAS SOUZA¹
MARISSOL MIRANDA ALVES REIS¹
PAMELA RAYANE MOREIRA DA SILVA¹
PEDRO HENRIQUE SANTOS DO AMARAL¹

¹Discente – Medicina na Universidade Federal do Pará, Campus Belém.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Clínica Médica; Manejo

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível descrita desde os tempos antigos, na qual o metabolismo dos hidratos de carbono é principalmente alterado (PRIETO & FRANCO, 2021). Nas últimas duas décadas, nossa compreensão da diabetes e das estratégias de tratamento evoluíram tremendamente, a partir de perspectivas científicas, mecanicistas e humanas. Logo, é válido citar que as categorias de medicamentos antidiabéticos se elevadamente expandiram significativamente, permitindo que os médicos personalizem o tratamento do diabetes, e, graças ao rápido crescimento da ciência e da engenharia médica, novas opções de tratamento estão chegando ao mercado com várias vantagens e desvantagens. Assim, é importante que os médicos adotem rapidamente novas tendências com base em diretrizes e dados de muitos ensaios clínicos no campo da diabetes (RHEE *et al.*, 2021).

De acordo com a 9ª edição do Atlas da Diabetes, um em cada 11 adultos têm diabetes em todo o mundo, embora 50 % das pessoas com diabetes não saibam que a tenham. A incidência de diabetes é crescente na região da Ásia-Pacífico e o aumento da prevalência de diabetes adquirida precocemente tornou-se um problema alarmante, uma vez que quanto maior a duração da doença há um aumento do risco de complicações ao longo da vida (RHEE *et al.*, 2021).

A Organização Pan-Americana da Saúde registrou em torno de 15 milhões de pessoas que sofrem de DM, na América Latina, com tendência de aumento ao longo dos anos devido aos hábitos de vida e envelhecimento populacional, destacando-se a crescente migração de pessoas das zonas rurais para as áreas urbanas. O maior impacto econômico na assistência foi devido às internações, dobrando com uma com-

plicação micro ou macrovascular e quintuplicando quando ambas ocorreram (PRIETO & FRANCO, 2021).

O quadro clínico da hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus aumenta a probabilidade de complicações e eleva o risco de mortalidade. Esses pacientes estão mais suscetíveis a infecções, especialmente durante a internação hospitalar, além de apresentarem maior risco de lesões macro e microvasculares (ROSA *et al.*, 2021). Entre essas lesões, destacam-se o pé diabético e a retinopatia diabética, evidenciando a falha no diagnóstico precoce e no tratamento adequado para manter a normoglicemia e evitar complicações (FERNÁNDEZ *et al.*, 2024).

O objetivo deste estudo foi descrever de maneira detalhada a diabetes mellitus, focando em sua definição, epidemiologia e aspectos clínicos. A revisão pretende explorar a prevalência e incidência da doença, os fatores de risco associados, bem como as principais complicações macro e microvasculares decorrentes do diabetes. Além disso, busca analisar as abordagens clínicas mais eficazes para o manejo da condição, destacando a importância do controle glicêmico na prevenção de complicações e na promoção de um melhor prognóstico para os pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com intuito de pesquisar os fatores no que concerne sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos em pacientes com diabetes mellitus, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que foram publicados sobre o tema, mediante análise e interpretação da literatura, de forma ampla com foco na descrição e discussão do tema proposto. A pesquisa foi realizada no período de 2020 a 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: Scielo, BVS e CAPES. Foram utilizados os descritores: Diabetes mellitus,

Clínica Médica, Manejo. Desta busca foram encontrados 11.364 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2020 a 2024, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos e meta-análises disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos repetidos, disponibilizados na forma de resumo, estudos que não possuíam como enfoque o tema do trabalho, e também os estudos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 8 artigos os quais foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Além disso, também foi utilizado livros, revistas e sites para detalhar as informações acerca desse assunto. Todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra e apresentados na tabela 5 abaixo, contendo: Numeração, autor e ano, título de estudo, idiomas e bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com um estudo observacional descritivo realizado em 2017 com 37 participantes diabéticos em um hospital escola do sul do Brasil, a Hipertensão Arterial Sistêmica foi a comorbidade mais citada pelos participantes. A HAS é 2,4 vezes mais frequente nas pessoas com DM 2, apontando a consequência da fisiopatogenia da doença associada aos maus hábitos de vida (ROSA *et al.*, 2021).

Ademais, aproximadamente 49% dos indivíduos analisados nesse estudo não realizam nenhum tipo de atividade física e 32% utilizavam açúcar durante suas refeições diárias sem o devido controle, corroborando o mal prognóstico para esses indivíduos em questão (ROSA *et al.*, 2021).

Estudos como do autor ALFONZO *et al.*, (2021) apontam a relação entre a ocorrência de infarto agudo do miocárdio e a presença de diabetes mellitus. De acordo com o estudo realizado com 100 pacientes diagnosticados com IAM no Hospital Central do Instituto de Segurança Social, verificou-se que 42% eram pacientes diabéticos.

No que tange ao tratamento, segundo os estudos de RHEE *et al.*, (2021) relatam que nos últimos 20 anos, houve grandes avanços no tratamento do diabetes, impulsionados pela ciência e engenharia médica. A terapia com insulina e os inibidores de SGLT2 se destacam como tratamentos eficazes. Diretrizes recentes recomendam esses tratamentos como segunda linha após a metformina para pacientes com alto risco de doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica. Além disso, o monitoramento contínuo de glicose e dispositivos artificiais de pâncreas estão se tornando mais acessíveis para o dia a dia dos pacientes.

A glicose é a fonte de energia para o corpo humano e, para o organismo manter-se equilibrado, ele necessita utilizar essa energia no funcionamento fisiológico corporal. No entanto, a ingestão alimentar também é fonte de prazer e faz parte de muitos rituais familiares e sociais, o que contribui para um consumo além das necessidades corporais (RIBEIRO *et al.*, 2023). Neste contexto, a pessoa com DM precisa aprender a ingerir quantidades alimentares adequadas ao gasto energético do seu organismo e incluir os exercícios físicos diários para auxiliar o consumo energético, reduzindo os danos do consumo alimentar elevado. O estilo de vida sedentário no diabético é um importante fator de risco para desenvolvimento de outras comorbidades que prejudicam o quadro de saúde e modificam a qualidade de vida, a exemplo, da obe-

sidade, HAS e doenças cardiovasculares. Infere-se, no entanto, que os exercícios físicos realizados por pessoas com DM e que utilizam tratamento medicamentoso para o controle da doença, devem ser realizados com cautela e/ou com supervisão/orientação profissional pelo risco de ter episódios de hipoglicemias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta adultos à prática de pelo menos 150 minutos por semana de atividade física moderada ou 75 minutos por semana de atividade física vigorosa, em sessões de pelo menos 10 minutos de duração, sem determinação de frequência semanal.

Outrossim, quanto ao tabagismo, configura um dos fatores de risco para o surgimento do diabetes e das complicações vasculares decorrentes da doença. A justificativa é que existem receptores nicotínicos ao nível pancreático que podem reduzir a liberação de insulina e por isso o tabagismo é atualmente utilizado como fator de risco para o desenvolvimento de DM (ROSA *et al.*, 2021).

Os achados indicam que as complicações macrovasculares, como doenças cárdio-vasculares, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, são fatores críticos que aumentam significativamente a morbi-mortalidade entre os diabéticos (RIBEIRO *et al.*, 2023). Essas condições são frequentemente fatais ou debilitantes, o que reforça a necessidade de um monitoramento rigoroso e intervenções terapêuticas eficazes para prevenir ou retardar seu aparecimento. Por outro lado, as complicações microvasculares, que incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia, embora não sejam diretamente letais, têm um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes. Estas resultam em incapacidades significativas, como perda de visão, insuficiência renal e dor neuropática, que não apenas agravam o quadro clínico do indiví-

duo, mas também aumentam a carga socioeconômica para os afetados e para o sistema de saúde.

Para evitar complicações macro e microvasculares decorrentes do diabetes é crucial manter o nível glicêmico adequado. Um dos parâmetros utilizados no monitoramento glicêmico, por exemplo, é a hemoglobina glicada (HbA1c), que em particular, estima de forma precisa a glicemia de 2 a 3 meses precedentes ao exame. Um nível de HbA1c > 8% está altamente associado a um risco maior de desenvolver complicações do diabetes. Em um estudo observacional realizado no Paraguai, constatou que dos 170 pacientes internados, 71% apresentaram complicações derivadas do diabetes, com predomínio das macrovasculares, e destes pacientes o valor médio de HbA1c correspondeu à $10 \pm 2\%$, corroborando a importância do controle adequado glicêmico para prevenção de complicações (FERNÁNDEZ *et al.*, 2024).

Ademais, o paciente diabético também é mais suscetível a infecções por vírus, fungos e bactérias consequentes de depressão dos mecanismos defensivos do corpo. O sexo feminino, por exemplo, apresenta com maior frequência bacteriúria assintomática e manifestação de sintomas resultantes de infecção urinária em relação às não diabéticas. Em um estudo com 152 mulheres diabéticas, observou-se que 9,21% delas positivaram para infecção urinária e que destas 85,71% exibiram um mau controle metabólico, resultados que validam a importância de prevenção e controle da doença (GÓMEZ *et al.*, 2020).

Além disso, é importante citar que a revisão destaca que o conhecimento aprofundado sobre o diabetes mellitus por parte dos profissionais de saúde é essencial para um atendimento eficaz. A gestão adequada da condição requer uma compreensão clara das possíveis complicações

e das melhores práticas para o controle glicêmico, que é fundamental para prevenir tais problemas. A formação contínua e a atualização dos profissionais de saúde são, portanto, imprescindíveis para garantir que os pacientes recebam o melhor cuidado possível. Os artigos revisados ressaltam que o DM afeta diretamente vários aspectos da vida diária dos pacientes, com impactos físicos, emocionais e sociais. A

presença de comorbidades adicionais agrava ainda mais essa situação, tornando o manejo da doença um desafio multifacetado. A qualidade de vida dos pacientes com DM pode ser significativamente melhorada com uma abordagem holística que inclui o controle rigoroso da glicemia, a gestão das complicações e o suporte psicológico e social (SOUZA *et al.*, 2023).

Tabela 5.1 Sinais e sintomas no hipertireoidismo

Númeração	Autor e Ano	Título de Estudo	Idiomas	Base de Dados
1.	ALFONZO <i>et al.</i> , (2021)	Características clínicas e angiográficas de pacientes fumantes e não fumantes submetidos à cineangiogramiografia - Serviço de Clínica Médica. Hospital Central do Instituto da Segurança Social. Janeiro de 2018 a outubro de 2019	Português e Espanhol	BVS
2.	RHEE; KIM; LEE, 2021	Melhores Conquistas em Medicina Clínica em Diabetes e Dislipidemia em 2020	Português e Espanhol	BVS
3.	ROSA <i>et al.</i> , 2021	Consulta a beira do leito e os diagnósticos de enfermagem em pessoas com diabetes mellitus	Inglês, Português e Espanhol	BVS
4.	GÓMEZ; RIVEROS; SALINAS, 2020	Características de las mujeres diabéticas con síntomas urinarios en el Hospital Nacional de Itauguá	Espanhol	BVS
5.	FERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2024	Complicações vasculares em pacientes diabéticos com hemoglobina glicosilada alterada internados no National Medical Center - National Hospital período 2022 - 2023	Português e Espanhol	SCIELO
6.	PRIETO; FRANCO, 2021	Motivos de internação de pacientes diabéticos no Serviço de Clínica Médica do Hospital Regional de Ciudad del Este em 2016	Português e Espanhol	SCIELO
7.	SOUZA; ANDRADE, OLIVEIRA, 2023	Transição de pais para cuidadores de um filho com Diabetes Mellitus tipo 1: scoping review	Espanhol e Inglês	CAPES
8.	RIBEIRO; GOMES; BRITO, 2023	Elos entre Diabetes Mellitus, Disbiose intestinal e Depressão- Revisão integrativa	Português e Espanhol	CAPES

CONCLUSÃO

A conclusão deste estudo fundamenta a profundidade do manejo do diabetes mellitus, com ênfase na magnitude de uma abordagem multidisciplinar, na qual exige profissionais bem preparados e informados para que possam trabalhar de maneira excepcional com práticas baseadas em evidências, que juntamente ao acompanhamento rigoroso dos pacientes influenciará no manejo eficaz da doença.

O diabetes mellitus é uma condição de elevada morbimortalidade cuja prevalência têm

crescido nas últimas décadas. Neste sentido, observa-se que, apesar dos novos fármacos promissores no tratamento da doença e de suas complicações sistêmicas, o impacto do tratamento não medicamentoso ainda é negligenciado pelos pacientes. Assim, o controle de parâmetros como glicemia em jejum e hemoglobina glicada ainda se mostra meta de difícil alcance na prática clínica. Desse modo, o acometimento de diversos órgãos e redução da qualidade de vida continuam a ser uma realidade para muitos indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFONZO *et al.* Clinical and angiographic characteristics of smoking and non-smoking patients undergoing coronary angiography, 2021 - Medical Clinic Service. Central Hospital of the Social Security Institute. Revista del Instituto de Medicina Tropical, v. 16(2), p. 29–36, January 2018 to October 2019. DOI: <https://doi.org/10.18004/imt/2021.16.2.29>.

FERNÁNDEZ *et al.* Complicações vasculares em pacientes diabéticos com hemoglobina glicosilada alterada internados no Centro Médico Nacional, 2024 - Hospital Nacional. Del Nacional, v. 16 (1), p. 49–59, 2022 - 2023. DOI: <https://doi.org/10.18004/rdn2024.ene.01.049.059>.

GÓMEZ; RIVEROS; SALINAS. Características de las mujeres diabéticas con síntomas urinarios en el Hospital Nacional de Itauguá. Revista científica ciencias de la salud, v. 2(2), p. 51–59, 2020. DOI: <https://doi.org/10.53732/rccsa-lud/02.02.2020.51>.

PRIETO; FRANCO. Revista da Sociedade Argentina de Diabetes 2016, CABA, v. 55, n. 1, p. 21 a 26 de janeiro de 2021. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2346-94202021000100-021&lng=es&nrm=iso>. acessado em 12 de agosto de 2024. ISSN: 0325-5247.

RHEE; KIM; LEE. Best achievements in clinical medicine in diabetes and dyslipidemia in 2020. Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea), v. 36(1), p. 41–50, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3803/enm.2021.106>.

RIBEIRO; GOMES; BRITO. Elos entre Diabetes Mellitus, Disbiose intestinal e Depressão: Revisão integrativa. Amazônia Ciência & Saúde, 11 (3), 2023. DOI: <https://doi.org/10.18606/2318-1419/amazonia.sci.health.v11n3p105-117>.

ROSA *et al.* Consulta de enfermagem à beira do leito e diagnósticos de enfermagem em pessoas com diabetes mellitus / Consulta à beira do leito e os diagnósticos de enfermagem em pessoas com diabetes mellitus. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, v. 13, 1p. 436–1441, 2021. DOI: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9882>.

SOUZA; ANDRADE, OLIVEIRA. Transição de pais para cuidadores de um filho com Diabetes Mellitus tipo 1: scoping review. Revista brasileira de enfermagem, v. 76(1), 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0201pt>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 6

O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SAÚDE ENDÓCRINA

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho Campus Guarulhos.

Palavras-chave: Exercício Físico; Saúde; Endocrinologia

DOI

10.59290/978-65-6029-156-0.6

INTRODUÇÃO

A saúde endócrina refere-se ao funcionamento harmonioso e ao equilíbrio das glândulas endócrinas, que produzem e secretam hormônios responsáveis por regular uma vasta gama de processos fisiológicos, incluindo o metabolismo, crescimento, desenvolvimento e reprodução. O exercício físico tem sido amplamente estudado como um modulador essencial da função endócrina, capaz de influenciar na produção e na ação dos hormônios no organismo. Este capítulo visa explorar detalhadamente os mecanismos pelos quais o exercício afeta o sistema endócrino, as implicações dessa interação para a saúde geral, e os benefícios específicos na prevenção e manejo de doenças relacionadas ao desequilíbrio hormonal (ABEDPOOR *et al.*, 2022).

O impacto do exercício sobre a saúde endócrina é multifacetado, variando de acordo com o tipo, intensidade e duração da atividade física, além das características individuais do praticante, como idade, sexo, e estado de saúde. A prática regular de exercícios é essencial para a manutenção da homeostase endócrina, sendo um elemento chave na prevenção de diversas doenças crônicas, incluindo o diabetes tipo 2, a síndrome metabólica, e disfunções tireoidianas (REIS *et al.*, 2018).

O objetivo deste trabalho é investigar e sintetizar os principais mecanismos pelos quais o exercício físico influencia a saúde endócrina. Especificamente, busca-se compreender como diferentes tipos, intensidades e durações de atividade física modulam a produção hormonal e mantêm a homeostase endócrina, bem como os impactos na prevenção e manejo de doenças relacionadas ao desequilíbrio hormonal.

MÉTODO

A realização deste estudo de revisão científica envolveu uma pesquisa extensiva em bases de dados científicas, tais como: PubMed, Scopus, Web of Science, Elsevier, Science Direct, SciELO, Cochrane Library, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Utilizou-se uma combinação de descritores, incluindo ("*physical exercise*" ou "*physical activity*" ou *exercise*) e ("*endocrine health*" ou "*endocrine system*" ou "*hormonal health*") e ("*impact*" ou "*effect*" ou "*influence*") para identificar artigos relevantes e específicos publicados entre os anos de 2014 e 2024.

Na busca de artigos elegíveis, foram aplicados critérios de seleção rigorosos, com uma análise inicial dos títulos, resumos e textos completos, resultando em um total de 76 artigos. Desses, 24 foram incluídos para avaliação mais detalhada, enquanto 52 foram excluídos devido a critérios como falta de relevância direta com o impacto do exercício na saúde endócrina, restrição de acesso ou visualização parcial, além de estudos que não apresentaram resultados significativos para a questão em estudo.

Os artigos incluídos foram selecionados com base em sua abordagem sobre como o exercício físico influencia a saúde endócrina, focando em estudos que investigaram os efeitos da atividade física sobre a produção hormonal, a homeostase endócrina e a prevenção de doenças hormonais. Estudos em língua portuguesa e inglesa foram considerados, e informações relevantes foram extraídas dos textos, observando a metodologia empregada, resultados obtidos, discussões fundamentadas e conclusões.

Os dados obtidos foram avaliados e sintetizados com o objetivo de identificar padrões, lacunas na literatura e conclusões de relevância para a elaboração deste artigo. A análise crítica

e a síntese das informações permitiram compreender melhor o impacto do exercício na saúde endócrina e fornecer contribuições significativas para a área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Regulação Hormonal pelo Exercício

Regulação da Insulina e Glicose Sanguínea

A insulina é um hormônio fundamental para o metabolismo da glicose, promovendo a captação de glicose pelas células musculares e adiposas e regulando os níveis de açúcar no sangue. O exercício físico tem um efeito direto sobre a sensibilidade à insulina, especialmente nos músculos esqueléticos, que são os principais responsáveis pelo consumo de glicose durante a atividade física (CASSIANO *et al.*, 2020). Efeitos do Exercício Aeróbico: O exercício aeróbico, como a corrida ou a natação, aumenta significativamente a sensibilidade à insulina, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com resistência à insulina. Esse aumento ocorre devido à translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana celular, facilitando a captação de glicose. Além disso, o exercício aeróbico promove a redução da gordura visceral, que está fortemente associada à resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (SANTOS, 2019; KRAEMER *et al.*, 2020). Impacto do Exercício Resistido: O exercício resistido, como o treinamento com pesos, também melhora a sensibilidade à insulina, principalmente através do aumento da massa muscular. Como o tecido muscular é altamente sensível à insulina, um aumento na massa muscular leva a uma maior captação de glicose, reduzindo os níveis de glicose no sangue e o risco de diabetes (HACKNEY *et al.*, 2015; CAMÕES *et al.*, 2016).

Resposta do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA)

O eixo HPA é um sistema central na resposta ao estresse, controlando a liberação de cortisol pela glândula adrenal. O cortisol, um hormônio catabólico, é essencial para a mobilização de energia em situações de estresse, mas níveis cronicamente elevados podem ter efeitos deletérios, incluindo a supressão do sistema imunológico, aumento do catabolismo proteico e acúmulo de gordura abdominal (CAMÕES *et al.*, 2016). Exercício e Secreção de Cortisol: Durante o exercício, especialmente o de alta intensidade, há um aumento temporário na secreção de cortisol, que auxilia na mobilização de substratos energéticos como glicose e ácidos graxos. No entanto, o exercício regular modula a resposta do eixo HPA, promovendo uma recuperação mais rápida e reduzindo a liberação crônica de cortisol. Isso é particularmente importante para prevenir o catabolismo muscular e o acúmulo de gordura visceral, que estão associados a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e metabólicas (ABEDPOOR *et al.*, 2022). Impacto no Controle do Estresse: O exercício regular, especialmente o aeróbico, tem um efeito ansiolítico, modulando a atividade do eixo HPA e reduzindo a resposta ao estresse. Isso pode ser particularmente benéfico para indivíduos com distúrbios de ansiedade ou depressão, onde a disfunção do eixo HPA é frequentemente observada.

Modulação da Hormonal do Crescimento (GH) e IGF-1

O hormônio do crescimento (GH) é um hormônio anabólico que desempenha um papel crucial no crescimento, desenvolvimento e reparação tecidual. O IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) é um dos principais mediadores dos efeitos da GH, promovendo a síntese proteica e o crescimento celular

(ABEDPOOR *et al.*, 2022). Exercício e Liberação de GH: O exercício físico, particularmente o de alta intensidade e curta duração, como o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e o levantamento de peso, estimula a liberação de GH. Esse aumento é mediado por uma combinação de fatores, incluindo a liberação de lactato, a acidose metabólica e a depleção de glicose sanguínea durante o exercício. A liberação de GH promove o crescimento muscular, a lipólise e a recuperação tecidual, sendo um elemento chave na adaptação ao treinamento físico (GALVIN *et al.*, 2014). Papel do IGF-1 na Recuperação e Crescimento: O IGF-1, que é produzido tanto no fígado quanto localmente nos tecidos, como resposta à GH, é essencial para a recuperação muscular pós-exercício. Ele estimula a síntese proteica e a proliferação celular, contribuindo para o aumento da massa muscular e a reparação de tecidos danificados durante o exercício. Além disso, o IGF-1 tem efeitos positivos na saúde óssea, promovendo a deposição de matriz óssea e prevenindo a osteoporose (FREITAS *et al.*, 2014).

Efeitos Sobre os Hormônios Tireoidianos

Os hormônios tireoidianos, como a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), são cruciais para o metabolismo basal, regulando o consumo de oxigênio e a produção de calor no corpo. A disfunção tireoidiana pode levar a distúrbios metabólicos, como o hipotireoidismo, que se caracteriza por uma redução no metabolismo basal, ganho de peso, e fadiga (PAES *et al.*, 2015; BATISTA *et al.*, 2015). Influência do Exercício na Produção de T3 e T4: O exercício regular influencia a produção e a conversão dos hormônios tireoidianos. Durante a atividade física, há um aumento na liberação de T4 pela glândula tireoide, que é posteriormente convertido em T3, o hormônio mais ativo metabolicamente. Esse aumento na atividade tireoidiana

durante o exercício contribui para a elevação da taxa metabólica, promovendo o controle do peso corporal e a manutenção da composição corporal saudável (D'ANGELO *et al.*, 2015). Prevenção de Distúrbios Metabólicos: A prática regular de exercício físico pode prevenir o desenvolvimento de distúrbios tireoidianos, como o hipotireoidismo, especialmente em indivíduos com predisposição genética ou fatores de risco ambientais. O exercício ajuda a manter a função tireoidiana dentro de limites saudáveis, prevenindo os sintomas associados ao metabolismo lento (ABREU *et al.*, 2017; MAIA, 2017).

Regulação dos Hormônios Sexuais

Os hormônios sexuais, como a testosterona nos homens e o estrogênio nas mulheres, desempenham papéis fundamentais na reprodução, no desenvolvimento das características sexuais secundárias, e na manutenção da saúde óssea e muscular (REIS *et al.*, 2018). Efeitos do Exercício sobre a Testosterona: Nos homens, o exercício resistido, como o levantamento de peso, tem sido amplamente documentado por aumentar os níveis de testosterona. Esse aumento é particularmente pronunciado em exercícios de alta intensidade e curta duração, que recrutam grandes grupos musculares e envolvem cargas elevadas. A testosterona é essencial para o crescimento muscular, a recuperação pós-exercício e a manutenção da força e densidade óssea (ABEDPOOR *et al.*, 2022). Impacto no Estrogênio e Saúde Reprodutiva das Mulheres: Nas mulheres, o exercício regular modula os níveis de estrogênio, com efeitos variáveis dependendo do tipo e intensidade do exercício. Enquanto o exercício moderado tende a regularizar os ciclos menstruais e a melhorar a saúde reprodutiva, o exercício excessivo, especialmente em atletas de alto rendimento, pode levar

a uma redução nos níveis de estrogênio, resultando em amenorreia (ausência de menstruação) e risco aumentado de osteoporose. Portanto, é essencial que as mulheres equilibrem a intensidade do exercício com a ingestão calórica e a saúde reprodutiva (PAULI *et al.*, 2018).

Impactos do Exercício na Homeostase Endócrina

Equilíbrio Energético e Metabolismo

O exercício físico é um dos principais reguladores do equilíbrio energético, influenciando tanto o gasto calórico quanto a ingestão de energia. A manutenção de um balanço energético adequado é crucial para a homeostase endócrina, prevenindo o acúmulo excessivo de gordura corporal e o desenvolvimento de obesidade (SANTOS, 2019). Exercício e Balanço Energético: O exercício aumenta a taxa metabólica basal (TMB) durante e após a atividade, um fenômeno conhecido como excesso de consumo de oxigênio pós-exercício (EPOC). Esse aumento no gasto energético contribui para o controle do peso corporal, ajudando a prevenir o acúmulo de gordura visceral, que está associada à resistência à insulina e a doenças metabólicas. Além disso, o exercício regula a produção de leptina e grelina, e demais hormônios associados ao metabolismo (JEREMIAH *et al.*, 2020).

Homeostase do Cálcio e Metabolismo Ósseo

O cálcio é um mineral essencial para diversas funções biológicas, incluindo a contração muscular, a transmissão de impulsos nervosos e a coagulação sanguínea. A homeostase do cálcio é regulada principalmente pela paratormônio (PTH), pela vitamina D e pelos hormônios tireoidianos, que juntos mantêm os níveis de cálcio no sangue dentro de uma faixa estreita. O metabolismo ósseo, por sua vez, é um processo dinâmico que envolve a formação de osso novo

e a reabsorção óssea, ambos influenciados pela atividade física (CAMPOS *et al.*, 2019). Exercício e Paratormônio (PTH): A prática regular de exercícios, especialmente os que envolvem impacto, como corrida e levantamento de peso, estimula a liberação de PTH. O PTH promove a reabsorção de cálcio dos ossos para o sangue, garantindo que os níveis séricos de cálcio permaneçam adequados. Além disso, o PTH estimula a conversão da vitamina D em sua forma ativa (calcitriol), que aumenta a absorção de cálcio pelo intestino e contribui para a saúde óssea (KANDOLA *et al.*, 2019). Benefícios do Exercício no Metabolismo Ósseo: O exercício físico, particularmente o de resistência e o de impacto, como o levantamento de peso e os esportes que envolvem saltos, é crucial para a manutenção da densidade mineral óssea (DMO). Esses tipos de exercícios aumentam a carga sobre os ossos, estimulando a atividade dos osteoblastos, que são responsáveis pela formação óssea. Isso é particularmente importante na prevenção da osteoporose, uma condição caracterizada pela redução da DMO e pelo aumento do risco de fraturas. Em mulheres pós-menopáusicas, que estão em maior risco de osteoporose devido à diminuição dos níveis de estrogênio, o exercício regular é uma estratégia eficaz para preservar a saúde óssea (GALVIN, 2014). Prevenção da Hipocalcemia e Hiperparatireoidismo: A prática regular de exercícios também ajuda a prevenir a hipocalcemia (níveis baixos de cálcio no sangue) e o hiperparatireoidismo secundário, condições que podem surgir em decorrência de insuficiência renal ou má absorção de cálcio. Ao estimular a produção de PTH e melhorar a absorção de cálcio, o exercício contribui para a manutenção de níveis adequados de cálcio e para o equilíbrio hormonal relacionado ao metabolismo ósseo (MEREGE *et al.*, 2014; BATISTA *et al.*, 2015).

Benefícios do Exercício na Prevenção de Doenças Endócrinas

Prevenção e Controle do Diabetes Tipo 2

O diabetes tipo 2 é uma condição caracterizada pela resistência à insulina e pela hiperglicemia crônica. O exercício físico é amplamente reconhecido como uma intervenção eficaz na prevenção e no controle do diabetes tipo 2, devido à sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina e de promover o controle glicêmico (PAES *et al.*, 2015; D'ANGELO *et al.*, 2015). Efeitos do Exercício na Sensibilidade à Insulina: O exercício regular, especialmente o aeróbico e o resistido, melhora significativamente a sensibilidade à insulina nos músculos esqueléticos. Esse efeito é mediado por uma série de adaptações celulares, incluindo o aumento da expressão de transportadores de glicose (GLUT-4) na membrana celular, a melhoria na captação de glicose pelos músculos e a redução da citotoxicidade (acúmulo de ácidos graxos nos músculos). Além disso, o exercício contribui para a redução da gordura visceral, que está intimamente associada à resistência à insulina (JANSSEN *et al.*, 2016; MAIA, 2017). Prevenção do Desenvolvimento do Diabetes Tipo 2: Em indivíduos com pré-diabetes ou em risco de desenvolver diabetes tipo 2, a prática regular de exercícios pode retardar ou até prevenir a progressão da doença. Programas de intervenção baseados em exercício físico, combinados com mudanças na dieta, têm demonstrado reduzir significativamente a incidência de diabetes tipo 2 em populações de alto risco. Esses programas enfatizam a importância do exercício aeróbico para melhorar o controle glicêmico e do exercício resistido para aumentar a massa muscular e a captação de glicose (ABREU *et al.*, 2017; PAULI *et al.*, 2018). Controle do Diabetes em Pacientes Diagnosticados: Para indivíduos que já foram diagnosticados com diabetes tipo 2, o exercício é uma

parte essencial do manejo da doença. A atividade física regular ajuda a controlar os níveis de glicose no sangue, reduz a necessidade de medicação e melhora a qualidade de vida. O exercício também reduz o risco de complicações associadas ao diabetes, como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética e retinopatia (REIS *et al.*, 2018; CAMPOS *et al.*, 2019).

Redução do Risco de Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é um conjunto de condições que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, incluindo obesidade abdominal, hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina. O exercício físico é uma intervenção eficaz para reduzir os fatores de risco associados à síndrome metabólica (HERNANDEZ *et al.*, 2019). Impacto do Exercício na Obesidade Abdominal: A obesidade abdominal, ou acúmulo de gordura visceral, é um componente central da síndrome metabólica e está fortemente associada à resistência à insulina e a um perfil lipídico desfavorável. O exercício aeróbico, como corrida, ciclismo e natação, é particularmente eficaz na redução da gordura visceral, promovendo a perda de peso e a redistribuição da gordura corporal. Além disso, o exercício resistido ajuda a preservar a massa muscular durante a perda de peso, o que é importante para manter a taxa metabólica basal e prevenir o reganho de peso (SELLAMI *et al.*, 2019). Efeitos do Exercício na Hipertensão e Dislipidemia: O exercício regular tem efeitos benéficos na pressão arterial e nos níveis de lipídios no sangue. A atividade física moderada a intensa pode reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica em indivíduos hipertensos, contribuindo para a redução do risco cardiovascular. Além disso, o exercício melhora o perfil lipídico, aumentando os níveis de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e reduzindo os níveis de colesterol LDL (lipoproteína

de baixa densidade) e triglicerídeos. Essas mudanças são fundamentais para reduzir o risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares (KRAEMER *et al.*, 2020). Prevenção e Manejo da Resistência à Insulina: A resistência à insulina é um fator-chave na síndrome metabólica e está associada ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. O exercício físico melhora a sensibilidade à insulina e ajuda a normalizar os níveis de glicose no sangue, prevenindo a progressão para diabetes tipo 2. Em indivíduos com síndrome metabólica, a prática regular de exercícios pode reverter a resistência à insulina e melhorar o metabolismo da glicose (GALVIN *et al.*, 2014).

Exercício e Saúde Mental: Relação com a Saúde Endócrina

A saúde mental e a saúde endócrina estão intimamente interligadas, com o estresse psicológico, a ansiedade e a depressão influenciando negativamente a função hormonal. O exercício físico tem um impacto positivo na saúde mental, modulando a liberação de hormônios e neurotransmissores que promovem o bem-estar e reduzem o estresse (MEREGE *et al.*, 2014; D'ANGELO *et al.*, 2015). Modulação de Endorfinas e Serotonina: O exercício estimula a liberação de endorfinas, que são neuropeptídeos que atuam como analgésicos naturais e estão associados à sensação de euforia e bem-estar. Além disso, o exercício aumenta os níveis de serotonina, um neurotransmissor que regula o humor, o apetite e o sono. Esses efeitos são particularmente benéficos para indivíduos com depressão e ansiedade, condições que muitas vezes estão associadas à disfunção hormonal e ao desequilíbrio neuroquímico (FREITAS *et al.*, 2014; HACKNEY *et al.*, 2015). Redução do Cortisol e do Estresse: Como mencionado anteriormente, o exercício modula a resposta do

eixo HPA, reduzindo a liberação crônica de cortisol em resposta ao estresse. Isso é importante para prevenir os efeitos negativos do estresse crônico, como a supressão do sistema imunológico, o catabolismo muscular e o acúmulo de gordura abdominal. O exercício regular ajuda a estabilizar os níveis de cortisol, promovendo uma resposta mais equilibrada ao estresse e melhorando a resiliência psicológica (PAES *et al.*, 2015; CAMÕES *et al.*, 2016). Prevenção e Manejo de Doenças Mentais: O exercício físico é uma intervenção eficaz para a prevenção e o tratamento de doenças mentais, como depressão, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). A prática regular de exercícios melhora o humor, reduz os sintomas de ansiedade e depressão e promove o bem-estar geral. Além disso, o exercício pode ajudar a regular os ritmos circadianos, que são importantes para a saúde mental e a função hormonal (BATISTA *et al.*, 2015; JANSSEN *et al.*, 2016).

Considerações Sobre a Intensidade e Tipo de Exercício

Comparação entre Exercício Aeróbico e Anaeróbico

Os efeitos do exercício na saúde endócrina variam significativamente dependendo do tipo e da intensidade da atividade física. Tanto o exercício aeróbico quanto o anaeróbico oferecem benefícios únicos para a regulação hormonal e a homeostase endócrina (MAIA, 2017). Exercício Aeróbico: O exercício aeróbico, como corrida, natação e ciclismo, envolve atividades de longa duração e intensidade moderada a alta. Este tipo de exercício é particularmente eficaz na melhoria da sensibilidade à insulina, na redução da gordura visceral e no controle da glicemia (HENRIQUE *et al.*, 2017; PAULI *et al.*, 2018).

Efeitos da Intensidade do Exercício sobre a Resposta Hormonal

A intensidade do exercício é um fator crucial que determina a magnitude e a natureza da resposta hormonal. Diferentes níveis de intensidade afetam de maneira distinta a secreção e ação de hormônios, influenciando a adaptação fisiológica ao treinamento (CARLOS *et al.*, 2014; HERNANDEZ *et al.*, 2019). Exercício de Baixa a Moderada Intensidade: Atividades de baixa a moderada intensidade, como caminhada rápida, ioga ou exercícios de resistência leve, promovem uma liberação controlada de hormônios, como a insulina e a leptina, que ajudam na regulação energética e na manutenção do equilíbrio metabólico. Esses exercícios são particularmente eficazes para iniciantes, idosos ou indivíduos com condições crônicas, pois oferecem benefícios hormonais sem provocar grandes flutuações nos níveis de cortisol, que podem ser prejudiciais em casos de exercício excessivo ou mal planejado (ABREU *et al.*, 2017; REIS *et al.*, 2018). Exercício de Alta Intensidade: Exercícios de alta intensidade, como o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e o levantamento de peso, provocam uma resposta hormonal mais pronunciada, com aumentos significativos nos níveis de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), cortisol, hormona do crescimento (GH) e testosterona. Esses hormônios são essenciais para a mobilização rápida de energia, a adaptação cardiovascular, o crescimento muscular e a recuperação pós-exercício. No entanto, é importante que esses exercícios sejam cuidadosamente planejados e que o corpo receba tempo adequado para a recuperação, pois o estresse crônico resultante de exercícios de alta intensidade sem descanso suficiente pode levar à disfunção hormonal, como o aumento excessivo do cortisol e a síndrome do excesso de treinamento (CAMPOS *et al.*,

2019). Equilíbrio entre Intensidade e Recuperação: A intensidade do exercício deve ser balanceada com períodos adequados de recuperação para otimizar a resposta hormonal. Um programa de treinamento bem estruturado, que combina sessões de alta intensidade com atividades de recuperação ativa e descanso, pode maximizar os benefícios hormonais do exercício, promovendo a saúde endócrina a longo prazo (BALL, 2015; HERNANDEZ *et al.*, 2019).

Implicações Clínicas e Recomendações

Uso do Exercício como Terapia Adjuvante em Doenças Endócrinas

O exercício físico tem um papel crescente como uma intervenção adjuvante no tratamento de diversas condições endócrinas. O impacto positivo do exercício na regulação hormonal faz dele uma ferramenta poderosa para complementar o tratamento médico e promover a saúde global (SELLAMI *et al.*, 2019; CASSIANO *et al.*, 2020). Diabetes Tipo 2 e Síndrome Metabólica: Como discutido anteriormente, o exercício é fundamental para o manejo do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica. A inclusão de programas de exercício supervisionado pode melhorar o controle glicêmico, reduzir a resistência à insulina e diminuir a necessidade de medicação em pacientes com essas condições. Profissionais de saúde devem considerar a prescrição de exercício como parte integrante do plano de tratamento para pacientes com doenças metabólicas, ajustando a intensidade e o tipo de exercício às necessidades individuais (GALVIN, 2014; PAES *et al.*, 2015). Hipotireoidismo e Doenças da Tireoide: O exercício também pode beneficiar pacientes com distúrbios da tireoide, como o hipotireoidismo. Embora a regulação hormonal nesses pacientes seja mais complexa devido à disfunção glandular, o exer-

cício regular pode ajudar a melhorar o metabolismo, reduzir os sintomas de fadiga e promover a saúde cardiovascular. No entanto, é crucial monitorar a resposta ao exercício em pacientes com disfunções tireoidianas, ajustando a intensidade para evitar exacerbações dos sintomas (MEREGE *et al.*, 2014; JANSSEN *et al.*, 2016). Saúde Reprodutiva: O exercício moderado tem um impacto positivo na saúde reprodutiva, regulando os ciclos menstruais e promovendo o equilíbrio hormonal. Em mulheres com distúrbios menstruais ou condições como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), o exercício pode ajudar a melhorar a ovulação e a reduzir os níveis de andrógenos. Contudo, deve-se ter cuidado para evitar o excesso de exercício, que pode levar a disfunções menstruais e à redução da fertilidade (FREITAS *et al.*, 2014; MAIA, 2017).

Diretrizes de Exercício para Diferentes Populações

População Geral: Para a maioria dos indivíduos, as diretrizes recomendam pelo menos 150 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos de atividade aeróbica vigorosa por semana, combinados com exercícios de fortalecimento muscular em dois ou mais dias da semana. Este regime proporciona benefícios substanciais para a saúde endócrina, promovendo a regulação hormonal e a prevenção de doenças crônicas (OLIVEIRA *et al.*, 2014; PAULI *et al.*, 2018). Idosos: Para os idosos, o foco deve estar em manter a mobilidade, a força muscular e a saúde óssea. Exercícios de resistência e equilíbrio, além de atividades aeróbicas moderadas, são recomendados para prevenir a sarcopenia (perda de massa muscular) e a osteoporose. Programas de exercício para idosos também devem considerar a presença de condições crônicas e ajustar a intensidade conforme necessário (BATISTA *et al.*, 2015;

ABREU *et al.*, 2017). Atletas de Alto Rendimento: Atletas exigem um planejamento cuidadoso para evitar o excesso de treinamento e o esgotamento hormonal. A periodização do treinamento, com ciclos de alta intensidade seguidos por períodos de recuperação, é essencial para otimizar o desempenho e a saúde hormonal. Monitoramento regular dos níveis hormonais e ajuste das cargas de treino ajudam a prevenir a síndrome do excesso de treinamento (D'ANGELO *et al.*, 2015; REIS *et al.*, 2018). Mulheres e Saúde Reprodutiva: As mulheres, especialmente aquelas em idade fértil, devem equilibrar a prática de exercícios com a ingestão calórica adequada para manter a saúde reprodutiva. Programas de exercício devem ser adaptados para evitar distúrbios menstruais e preservar a densidade óssea, especialmente em mulheres atletas ou aquelas com alto risco de osteoporose (HACKNEY *et al.*, 2015; CAMPOS *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

O exercício físico desempenha um papel vital na manutenção da saúde endócrina, influenciando de maneira abrangente a regulação hormonal e a homeostase corporal. A prática regular de atividade física oferece benefícios significativos, desde a melhoria da sensibilidade à insulina e a prevenção de doenças metabólicas até a promoção da saúde mental e a regulação dos ciclos hormonais. A evidência científica mostra que o exercício é essencial para o equilíbrio endócrino, impactando positivamente uma variedade de sistemas hormonais e metabólicos.

Primeiramente, o exercício é fundamental para melhorar a sensibilidade à insulina e controlar os níveis de glicose no sangue, desempenhando um papel crucial na prevenção e no manejo do diabetes tipo 2. Atividades aeróbicas e

de resistência ajudam a reduzir a resistência à insulina e promovem um controle glicêmico mais eficaz. Além disso, o exercício regular ajuda a prevenir a síndrome metabólica e a obesidade abdominal, fatores de risco significativos para doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.

No que diz respeito à saúde óssea, o exercício físico exerce uma influência positiva notável na regulação da homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo. Exercícios de impacto e de resistência aumentam a densidade mineral óssea e estimulam a formação de novo tecido ósseo, prevenindo condições como a osteoporose. Esse efeito é mediado pela modulação de hormônios como a paratormônio e a vitamina D, que são cruciais para a saúde óssea e a regulação dos níveis de cálcio no organismo.

Além dos benefícios diretos sobre o metabolismo e a saúde óssea, o exercício físico também tem um impacto positivo na saúde mental e na regulação do estresse. A prática regular de exercícios promove a liberação de endorfinas e serotonina, neurotransmissores que elevam o humor e reduzem a ansiedade e a depressão. A modulação do eixo HPA e a redução do cortisol associadas ao exercício ajudam a prevenir os efeitos prejudiciais do estresse crônico, contribuindo para uma saúde mental equilibrada.

Para maximizar os benefícios do exercício na saúde endócrina, é essencial que a intensidade, o tipo e a frequência das atividades sejam adaptados às necessidades individuais. Programas de exercício devem ser personalizados para

otimizar os efeitos positivos e evitar disfunções hormonais que podem surgir de um regime inadequado. A integração do exercício como uma intervenção terapêutica deve considerar as características e os objetivos específicos de cada pessoa, garantindo que os benefícios sejam alcançados de forma segura e eficaz.

Embora o impacto do exercício na saúde endócrina seja bem documentado, é imperativo que mais pesquisas sejam realizadas para aprofundar o entendimento das complexas interações entre a atividade física e o sistema hormonal. Estudos futuros devem explorar os mecanismos detalhados e avaliar os efeitos a longo prazo de diferentes tipos e intensidades de exercícios, permitindo o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais eficazes e personalizadas.

Em conclusão, o exercício físico deve ser valorizado como uma intervenção essencial para a saúde endócrina. A prática regular de atividade física não apenas promove a regulação hormonal e a homeostase corporal, como também oferece uma ampla gama de benefícios para a saúde geral e o bem-estar corporal. Profissionais de saúde devem reconhecer o exercício como uma ferramenta essencial e integrá-lo nas estratégias de prevenção e tratamento, adaptando as recomendações para atender às necessidades individuais e maximizar os benefícios para a saúde endócrina dos seus pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEDPOOR, N. *et al.* Physical activity ameliorates the function of organs via adipose tissue in metabolic diseases. *Revista Acta Histochem*, v. 124, p.151844, 2022. DOI: 10.1016/j.acthis.2022.151844.
- ABREU, M O. *et al.* Exercício físico, saúde mental e qualidade de vida na ESECS/IPL. *Revista Psicologia, Saúde & Doenças*, v. 18, p. 512, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180219>.
- BALL, D. Metabolic and endocrine response to exercise: sympathoadrenal integration with skeletal muscle. *Revista J Endocrinol*, v. 224, p. 79, 2015. DOI: 10.1530/JOE-14-0408.
- BATISTA, J I *et al.* Efeitos psicofisiológicos do exercício físico em pacientes com transtornos de ansiedade e depressão. *Revista Corpo consciência*, v.15, p. 1, 2015.
- CAMÕES, M. *et al.* Exercício físico e qualidade de vida em idosos: diferentes contextos sociocomportamentais. *Revista Motricidade*, v. 12, p. 96, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.6063/motricidade.6301>.
- CAMPOS, CG. *et al.* Conhecimento de adolescentes acerca dos benefícios do exercício físico para a saúde mental. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 8, p. 2951, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.17982017>.
- CARLOS, A. *et al.* Influência do exercício físico na cognição: uma atualização sobre mecanismos fisiológicos. *Revista Brasileira Medicina do Esporte*, v. 20, p. 03, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200301930>.
- CASSIANO, AN. *et al.* Efeitos do exercício físico sobre o risco cardiovascular e qualidade de vida em idosos hipertensos. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 2203, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.27832018>.
- D'ANGELO, FA. *et al.* O Exercício Físico como Coadjuvante no Tratamento do Diabetes. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 8, p. 157, 2015. DOI: <https://doi.org/10.17765/1983-1870.2015v8n1p157-166>.
- FREITAS, MC. *et al.* Resistência à insulina associada à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira de ciência e movimento*, v. 20, p. 139, 2014.
- GALVIN, EA. *et al.* A importância da prática do exercício físico para portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão crítica. *Revista Salusvita*, v. 33, p. 209, 2014.
- HACKNEY, AC. *et al.* Exercício e a regulação dos hormônios endócrinos. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 135, p. 293, 2015. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.001.
- HENRIQUE, R. *et al.* O exercício físico leve a moderado como tratamento da obesidade, hipertensão e diabetes. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 11, p. 393, 2017.
- HERNANDEZ; R. Exercício físico regular e depressão em idosos. *Revista Estudos e Pesquisas em Psicologia*, v. 19, p. 718, 2019.
- JANSSEN, JA. *et al.* Impact of Physical Exercise on Endocrine Aging. *Revista Front Horm*, v. 47, p. 68, 2016. DOI: 10.1159/000445158.
- JEREMIAH, OJ. *et al.* Avaliação do efeito de adjuvantes relacionados ao estilo de vida e à dieta que aumentam a sensibilidade à insulina na resposta ao tratamento antidepressivo. *Revista Heliyon*, v. 6, p. 09, 2020.
- KANDOLA, A. *et al.* Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Revista Neurosci Biobehav*, v. 107, p. 525, 2019. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.040.
- KRAEMER, WJ. *et al.* Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Revista Front Endocrinol*, v. 11, p. 24, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00033.

OLIVEIRA, BO. *et al.* Respostas hormonais ao exercício físico: uma revisão das alterações na testosterona e cortisol. *Revista Movimenta*, v. 04, p. 838, 2014.

PAES; S T. *et al.* Efeitos metabólicos do exercício físico na obesidade infantil: uma visão atual. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 33, p. 122, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.002>.

PAULI, IR. *et al.* A influência do exercício de alta intensidade nos níveis de cortisol–parâmetros fisiológicos. *Caderno da Escola da Saúde*, v. 18, p. 81, 2018.

REIS, SC. *et al.* Exercício Físico e a Integração Entre os Sistemas Nervoso, Endócrino e Imune. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 18, p. 2091, 2019. DOI: <https://doi.org/10.25248/e-book1.cap1.2019>.

SANTOS; MCB. O exercício físico como auxiliar no tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, v. 18, p. 108, 2019. DOI: <https://doi.org/10.33233/rbfe.v18i2.3106>.

SELLAMI, M. *et al.* The Effect of Exercise on Glucoregulatory Hormones: A Countermeasure to Human Aging: Insights from a Comprehensive Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research*, v. 16, p. 1709, 2019. DOI: [10.3390/ijerph16101709](https://doi.org/10.3390/ijerph16101709).

Capítulo 7

PRINCIPAIS CONSEQUÊNCIAS CAUSADAS PELO USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES NO HOMEM E NA MULHER

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: Esteroides Anabolizantes; Efeitos Adversos; Testosterona

INTRODUÇÃO

As drogas anabolizantes são substâncias sintéticas que derivam principalmente da testosterona e são consideradas esteroides androgênicos anabólicos (EAA). Seus efeitos hormonais relacionam-se por induzir a virilização e o desenvolvimento de características sexuais secundárias. Já os efeitos anabólicos estão relacionados ao aumento da síntese proteica promovendo o crescimento do tecido muscular, da concentração da hemoglobina, do hematócrito, da retenção de nitrogênio, da deposição de cálcio nos ossos e diminuição das reservas de gordura do corpo. O efeito anabólico está relacionado à retenção de nitrogênio, o que resulta em um aumento em sua biodisponibilidade para os tecidos e uma diminuição na atividade dos glicocorticosteróides, o que reduz as reações catabólicas (STOJKO *et al.*, 2023). No entanto, os EAA são frequentemente utilizados de maneira inadequada e o uso crônico pode levar a uma série de distúrbios hormonais e metabólicos, causando danos permanentes à saúde. Esses efeitos adversos afetam vários sistemas do corpo, como os sistemas cardiovascular, musculoesquelético, reprodutivo, digestivo e nervoso. Contudo, a administração exógena de testosterona em homens saudáveis pode inibir a produção natural de testosterona e a espermatogênese, resultando em infertilidade. Nas mulheres, o uso de testosterona pode antagonizar os estrogênios, causando masculinização, sintomas como hipertrofia do clitóris, hirsutismo, ciclos menstruais irregulares e mudanças no tom de voz. Além disso, a administração dessas drogas pode causar efeitos adversos irreversíveis.

A epidemiologia dos EAA no Brasil, revela um aumento no uso dessas substâncias decorrente da venda livre em farmácias de manipulação que utilizam sais legalmente importados,

como a oxandrolona, o estanozolol e a testosterona (LISE *et al.*, 1999). Tais práticas tornam urgente a necessidade de conscientização e educação sobre os riscos associados ao uso dessas drogas, principalmente nas populações atleta e de corpolatria.

Dessa maneira, destaca-se a importância da utilização dos EAA de maneira legalizada que requer prescrição e monitoramento por profissionais qualificados para evitar os efeitos indesejados dessas substâncias e potenciais danos à saúde humana.

O objetivo desse estudo foi abranger uma perspectiva geral dos efeitos adversos e das complicações que o uso crônico dos esteroides anabolizantes pode causar tanto na mulher quanto no homem. Além disso, destacar a epidemiologia dos EAA no Brasil, evidenciando quais são as drogas mais utilizadas em ambos os sexos. Baseando-se na revisão de estudos e de relatos clínicos, foi esclarecido que o uso inadequado dessas substâncias, muitas vezes obtidas de forma ilegal, é uma prática preocupante que resulta em problemas graves e irreversíveis devido ao uso indevido e frequente de drogas anabolizantes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de julho de 2024 a agosto de 2024, baseando-se em pesquisas de artigos científicos retirados da Biblioteca Virtual de Saúde, SciELO e PubMed. Foram utilizados os descritores: “esteroides anabolizantes”; “efeitos anabólicos”; “testosterona”; “*anabolic androgenic steroids*”; “*androgens*” e “efeitos adversos”.

Desta busca foram encontrados 185 artigos publicados entre o período de 1999 a 2024, que abordam a temática dessa revisão; 32 estudos no Portal Regional da BVS, 69 resultados na

plataforma SciELO e 84 na plataforma PubMed.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português que foram publicados no período citado e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Além de estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra e estudos que abordaram ambos os gêneros biológicos.

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

Após os critérios de seleção, restaram 9 trabalhos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva abordando o uso do EAA no Brasil, a principal motivação do uso e os efeitos adversos hormonais e anabólicos, os riscos e as complicações em ambos os gêneros biológicos, os impactos observados nos respectivos sistemas do organismo humano, a epidemiologia dos esteroides androgênicos anabólicos, entre outros assuntos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, o uso de esteroides anabolizantes é uma prática bastante discutida e, atualmente, vem ganhando maior notoriedade especialmente nos contextos esportivo e estético.

Os esteroides anabolizantes são frequentemente utilizados para aumentar a massa muscular e melhorar a performance atlética. Contudo, há divergência na literatura e alguns estudos apontam que os riscos e as complicações relatadas nas mulheres são mais alarmantes por se tratar da administração de um hormônio predominante no sexo masculino. Porém, pesquisas mostram que as mulheres procuram cuidados de saúde mais cedo do que os homens devido aos efeitos negativos que experimentam

(STOJKO *et al.*, 2023). Embora o uso dessas substâncias sintéticas anabolizantes seja mais prevalente nos homens, o fenômeno não se limita a eles e os efeitos não devem ser minimizados. Na mulher, pode-se observar efeitos indesejados, como o engrossamento da voz, hirsutismo, aumento do tamanho do clitóris e útero, alterações no ciclo menstrual, aumento da oleosidade da pele e surgimento de acne, agressividade, irritabilidade e queda capilar. No homem, distingue-se por complicações que afetam diretamente o eixo hormonal endógeno, resultando em calvície precoce, ginecomastia, redução da fertilidade, atrofia testicular e impotência sexual. Ademais, exacerba os riscos à saúde mental e física.

Os impactos hepáticos ocorrem por conta da metabolização dos esteroides no fígado, especialmente quando relacionada a ingestão oral dos EAA e está associado a hepatotoxicidade e a formação de tumores nos casos crônicos, além de manifestações físicas de icterícia pelo acúmulo de bile. Em relação ao sistema endócrino a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-testículo causando atrofia dos testículos, impotência sexual e diminuição da libido; aumento do tecido mamário decorrente do desequilíbrio hormonal entre o estrogênio e a testosterona; já nas mulheres está associado a interrupção do eixo hipotalâmico-hipófise-gonadal gerando *feedback* negativo (causa redução de GnRH, LH e FSH) resultando em virilização, hipertrofia uterina e do clitóris, hirsutismo, mudança na voz e alterações menstruais; o aparecimento de acne e queda capilar ocorrem tanto no homem quanto na mulher. Os resultados cardiovasculares, relacionam-se com o aumento da pressão arterial, dislipidemia decorrente da redução dos níveis de HDL e aumento dos níveis de LDL levando a aterosclerose; au-

mento do risco de infarto, cardiomiopatias, hipertrofia do ventrículo esquerdo e acidente vascular cerebral. Já as implicações psicológicas ocasionadas pelo uso dos anabolizantes afetam diretamente a parte emocional e mental dos indivíduos que fazem o uso de substâncias anabólicas, gerando irritabilidade e/ou agressividade; em casos de uso prolongado foram observados dependência pelo desenvolvimento de tolerância e dificuldade em parar de usar que, geralmente, ocorre por conta da busca pelo corpo perfeito, pois durante a utilização há aumento da massa muscular e redução da gordura corporal. Essas condições colaboram para o aparecimento e agravamento de doenças, dependendo da dose que for ingerida ou injetada, portanto, necessita de indicação e supervisão médica.

Além disso, o uso de esteroides androgênicos anabólicos sem prescrição médica é ilegal em muitos países. Em contrapartida, a procura e a obtenção inadequada dessas drogas aumentam exponencialmente os riscos à saúde por falta de avaliação, controle e monitoramento corretos por um profissional médico. Contudo, o uso por conta própria dessas substâncias se sobrepõe aos benefícios que teriam com acompanhamento clínico e prejudicam a saúde dos usuários de EAA a longo prazo.

CONCLUSÃO

Frequentemente os anabolizantes derivados da testosterona causam alterações hepáticas, endócrinas, cardiovasculares e psicológicas que ultrapassam os possíveis benefícios durante a sua administração.

O uso dessas drogas, principalmente na população de jovens-adultos, resulta em danos substanciais tanto para homens quanto para mulheres. O entendimento das complicações envolvidas na utilização dessas substâncias e a promoção de práticas seguras são essenciais para combater essa utilização inadequada. É de extrema importância a discussão sobre essa temática em locais propícios, como academias, escolas, faculdades e na rede de atenção à saúde primária, visando promover uma maior conscientização dos usuários.

A utilidade dos EAA para o tratamento de doenças já existentes deve ser realizada por um profissional capacitado e de maneira individualizada de acordo com as necessidades de cada paciente. Assim, faz-se necessário tal incentivo e a busca por alternativas saudáveis tanto para obtenção de um melhor condicionamento físico-estético quanto no auxílio terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHIN, OSC.; DE SOUSA, EC.; SANTOS, AM. Prevalence of the Use of Anabolic-Androgenic Steroids in Brazil: A Systematic Review. *Substance Use & Misuse*, v. 49, n. 9, p. 1156-1162, 28 abr. 2014. DOI: 10.3109/10826084.2014.903750.

BÖRJESSON, A. *et al.* Women's Experiences of Using Anabolic Androgenic Steroids. *Frontiers in Sports and Active Living*, v. 3, 11 nov. 2021. DOI: 10.3389/fspor.2021.656413.

CISNEIROS, MGR. *et al.* O uso de anabolizantes e suas consequências: revisão de literatura/Anabolic steroids use and consequences: literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 2372-2385, 7 fev. 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n1-212.

GOLDMAN, AL.; POPE, HG.; BHASIN, S. The Health Threat Posed by the Hidden Epidemic of Anabolic Steroid Use and Body Image Disorders Among Young Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, n. 4, p. 1069-1074, 17 set. 2018. DOI: 10.1210/jc.2018-01706.

HANDELSMAN, DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. *Medical Journal of Australia*, v. 185, n. 8, p. 436-439, 16 out. 2006. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00642.x.

LISE, MLZ. *et al.* O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 45, n. 4, p. 364-370, 1999. DOI: 10.1590/S0104-42301999000400014.

AZEVEDO, RA. *et al.* Abusive use of anabolic androgenic steroids, male sexual dysfunction and infertility: an updated review. *Frontiers in toxicology*, v. 6, 22 abr. 2024. DOI: 10.3389/ftox.2024.1379272.

STOJKO, M. *et al.* Innovative Reports on the Effects of Anabolic Androgenic Steroid Abuse - How to Lose Your Mind for the Love of Sport. *Medicina*, v. 59, n. 8, p. 1439, 1 ago. 2023. DOI: 10.3390/medicina59081439.

VÁZQUEZ-MOURELLE, R. *et al.* Control de la dispensación de medicamentos esteroides anabolizantes androgénicos. *Gaceta Sanitaria*, v. 29, n. 4, p. 304-307, jul. 2015. DOI: 10.1016/j.gaceta.2015.02.006.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 8

DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO DO HIPOTIREOIDISMO: ABORDAGEM INICIAL E AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

ANA LUIZA RODRIGUES DE ALMEIDA¹
ANANDA DE ALMEIDA SILVA LOBO²
ANTONIO ELCIO SANTOS SILVA²
CAMYLA DOS SANTOS COSTA PONTE²
DIOGO CAMERA³
DILSON MACHADO VIEIRA JUNIOR⁴
GABRIELA MARTINS REGINATO⁵
ISABELA DE SOUZA SILVEIRA⁶
JULIA MARIA PRESTES CAPATTO⁵
MARIA GABRYELA OLIVEIRA COSTA⁷
MARIANA GARRIDO SANTOS ESQUIRIO¹
MAYCON DIONE PONDÉCAMYLA¹
PEDRO HENRIQUE DE OLIVEIRA COSTA⁸
STEPHANE IZABOR DE OLIVEIRA COSTA²
SABRINA EMANUELA CUNHA CRUZ¹

¹Discente – Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH

²Discente – Medicina da Universidade de Salvador – UNIFACS

³Discente – Medicina da Universidade Anhembi Morumbi – UAM

⁴Discente – Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jabotão

⁵Discente – Medicina da Universidade de Cuiabá – UNIC

⁶Discente – Medicina do Centro Universitário Univertix

⁷Discente – Medicina da Universidade CEUMA

⁸Discente – Medicina da AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga - Univaço

Palavras-chave: Esteroides Anabolizantes; Efeitos Adversos; Testosterona

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma condição endócrina prevalente, caracterizada pela produção insuficiente de hormônios tireoidianos pela glândula tireoide, o que resulta em uma série de manifestações clínicas que podem variar de níveis a graves. Esta disfunção é mais comum em mulheres e idosos, com uma incidência crescente com o avanço da idade, conforme indicado por estudos epidemiológicos globais. A importância clínica do hipotireoidismo é significativa, devido à sua associação com diversas complicações, como disfunções metabólicas e cardiovasculares, que podem comprometer gravemente a qualidade de vida dos pacientes se não forem afetadas por influências e tratamentos (TAYLOR *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce do hipotireoidismo é essencial para prevenir essas complicações e garantir um tratamento eficaz. As diretrizes elaboradas pela *American Thyroid Association* (ATA) e pela *Endocrine Society* sublinham a importância de uma abordagem sistemática no diagnóstico, que inclui uma avaliação específica dos sintomas clínicos, a realização de exames laboratoriais específicos, como a medição dos níveis de hormônios estimulantes da tireoide (TSH), e a interpretação cuidadosa dos resultados laboratoriais (GARBER *et al.*, 2012; JONKLAAS *et al.*, 2014). Essas recomendações também destacam a necessidade de considerar fatores individuais do paciente, como idade e comorbidades, ao interpretar os resultados dos testes e decidir sobre o tratamento.

Além disso, a literatura atual reforça a importância de um manejo personalizado do hipotireoidismo, ajustado às necessidades específicas de cada paciente, particularmente em casos de hipotireoidismo subclínico, onde a decisão de iniciar o tratamento deve ser cuidadosamente

ponderada (PEARCE *et al.*, 2013). O monitoramento contínuo dos pacientes no tratamento também é crucial para ajustar as doses de hormônio tireoidiano e prevenir tanto a recidiva dos sintomas quanto os efeitos adversos do tratamento excessivo (UpToDate; Diretrizes NICE, 2019).

Portanto, uma compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos, associada à aplicação rigorosa das diretrizes clínicas, é essencial para o manejo eficaz do hipotireoidismo. Esta introdução ao diagnóstico e manejo clínico desta condição visa fornecer uma visão geral das práticas recomendadas e discutir as principais considerações clínicas que devem ser levadas em conta para garantir um tratamento eficaz e seguro dos pacientes com hipotireoidismo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de junho a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e Scopus. Foram utilizados os descritores: "hipotireoidismo", "diagnóstico", "manejo clínico" e "triagem". Desta busca, foram encontrados 135 artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicado no período de 2010 a 2024; que abordaram as temáticas propostas para esta pesquisa, incluindo estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos, todos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordaram diretamente o diagnóstico ou manejo clínico do hipotireoidismo, e aqueles que não atenderam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 42 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que abordam: 1) o diagnóstico inicial do hipotireoidismo, incluindo o uso de TSH como marcador primário; 2) o manejo clínico, com ênfase no tratamento com levotiroxina e o ajuste de doses; e 3) o papel do monitoramento contínuo e do manejo de casos subclínicos.

As categorias temáticas foram discutidas à luz das diretrizes internacionais, como as da *American Thyroid Association* e *Endocrine Society*, com o objetivo de sintetizar as melhores práticas e recomendações atuais no manejo do hipotireoidismo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa revelaram que o diagnóstico e manejo clínico do hipotireoidismo são amplamente baseados na medição dos hormônios estimulantes da tireoide (TSH), que continua sendo o principal biomarcador utilizado para o rastreamento e diagnóstico desta condição. Diversos estudos confirmam que níveis elevados de TSH, combinados com níveis baixos de tiroxina livre (T4), são indicativos de hipotireoidismo primário, o que justifica o uso rotineiro dessas configurações em protocolos diagnósticos (GARBER *et al.*, 2012; JONKLAAS *et al.*, 2014).

Uma das principais questões identificadas nos artigos analisados é a variabilidade na definição de subclínico versus clínico, que influencia diretamente a abordagem terapêutica. Estudos mostram que o manejo do hipotireoidismo subclínico deve ser cuidadosamente avaliado, particularmente em especificações específicas, como idosos e gestantes, onde os riscos e benefícios da terapia com levotiroxina precisam ser

balanceados (PEARCE *et al.*, 2013; UpToDate).

Outro ponto crucial destacado na literatura é a importância do tratamento personalizado, com ajuste cuidadoso das doses de levotiroxina para evitar tanto o subtratamento quanto o tratamento excessivo. A literatura sugere que a dosagem deve ser ajustada com base nos níveis séricos de TSH, com a meta de manter o TSH dentro da faixa de normalidade para minimizar os riscos associados, como osteoporose e fibrilação atrial (ROSS *et al.*, 2014; Diretrizes NICE, 2019).

Além disso, fica demonstrado que o monitoramento contínuo é essencial para a eficácia do tratamento, sendo recomendada uma avaliação periódica dos níveis de TSH após qualquer ajuste de dose de levotiroxina. Estudos sugerem intervalos de seis a oito semanas para a reavaliação dos níveis hormonais após alterações no tratamento, a fim de alcançar uma estabilidade clínica ideal (BIONDI & COOPER, 2010).

Em relação ao diagnóstico precoce, os dados indicam que o rastreamento universal em determinadas populações, como mulheres grávidas e idosos, pode ser benéfico na identificação de casos subclínicos que poderiam evoluir para formas mais graves da doença. No entanto, há divergências quanto à aplicação de rastreamento em massa na população geral, com alguns estudos indicando que a abordagem deve ser direcionada a indivíduos de alto risco (VANDERPUMP, 2011; MELMED *et al.*, 2020).

A literatura também destaca a relevância das diretrizes internacionais na padronização das práticas clínicas, com as recomendações da *American Thyroid Association* e da *Endocrine Society* sendo amplamente exigidas como referência para o manejo do hipotireoidismo (GARBER *et al.*, 2012; JONKLAAS *et al.*, 2014). Essas diretrizes oferecem uma estrutura clara

para a avaliação e tratamento dos pacientes, mas também exigem a necessidade de individualização da abordagem com base em fatores como idade, comorbidades e resposta ao tratamento.

Finalmente, a revisão aponta que as práticas de manejo clínico do hipotireoidismo estão evoluindo, com novas pesquisas indicando a potencial utilização de biomarcadores adicionais e a consideração de fatores genéticos no tratamento personalizado (TAYLOR *et al.*, 2018). Essas inovações levam a melhorias na precisão diagnóstica e na eficácia do tratamento, mas desativam mais estudos para validação antes de serem incorporados amplamente na prática clínica.

CONCLUSÃO

O manejo clínico do hipotireoidismo exige uma abordagem sistemática e baseada em evidências para garantir o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, prevenindo complicações significativas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A medição do TSH continua

sendo o principal marcador para o rastreamento e diagnóstico, com diretrizes internacionais, como as da *American Thyroid Association* e da *Endocrine Society*, fornecidas uma estrutura clara para a prática clínica.

A revisão deste estudo destaca a importância de uma avaliação personalizada, especialmente em especificações específicas, para idosos e gestantes, e sublinha a necessidade de ajustes cuidadosos na dosagem de levotiroxina para evitar tanto o subtratamento quanto o tratamento excessivo. O monitoramento contínuo é essencial para manter a eficácia terapêutica e minimizar os riscos associados ao tratamento.

Embora as práticas atuais sejam amplamente específicas, a literatura aponta para a necessidade de mais pesquisas para explorar novos biomarcadores e a influência de fatores genéticos no manejo do hipotireoidismo, o que pode levar a uma abordagem ainda mais precisa e personalizada no futuro. Portanto, a aplicação rigorosa das diretrizes atuais, combinada com a incorporação de inovações contínuas emergentes, é fundamental para o avanço no cuidado dos pacientes com hipotireoidismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIONDI, B.; COOPER, DSO significado clínico da disfunção tireoidiana subclínica. *Journal of Thyroid Research*, v. 2010, p. 1-12, 2010. DOI: 10.4061/2010/563987.

DIRETRIZ, N. Boas Orientações. Doença da tireoide: avaliação e manejo. [NG145], 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>. Acesso em: 25 atrás. 2024.

GARBER, JR. *et al.* Diretrizes de prática clínica para hipotireoidismo em adultos: copatrocinado pela American Association of Clinical Endocrinologists e pela American Thyroid Association. *Tireoide*, v. 22, n. 12, p. 1200-1235, 2012. DOI: 10.1089/thy.2012.0205.

JONKLAAS, J. *et al.* Diretrizes para o tratamento do hipotireoidismo: preparadas pela força-tarefa da American Thyroid Association sobre reposição de hormônio tireoidiano. *Tireoide*, v. 24, n. 12, p. 1670-1751, 2014. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.

MANEJO DO HIPOTIREOIDISMO: Tratamento do hipotireoidismo. Atualizado. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 25 atrás. 2024.

MELMED, S. *et al.* *Williams Textbook of Endocrinology*. 14. ed. Filadélfia: Elsevier, 2020.

PEARCE, SH. *et al.* Diretriz ETA 2013: gerenciamento de hipotireoidismo subclínico. *European Thyroid Journal*, v. 2, n. 4, p. 215-228, 2013. DOI: 10.1159/000354537.

ROSS, DS *et al.* Hipotireoidismo: Tratamento em adultos. Atualizado. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 25 atrás. 2024.

TAYLOR, PN. *et al.* Epidemiologia global do hipertireoidismo e hipotireoidismo. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 11, p. 988-998, 2018. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30203-9.

VANDERPUMP, MPJ. A epidemiologia da doença da tireoide. *British Medical Journal*, v. 339, p. 416-419, 2011. DOI: 10.1136/bmj.b2386.

Capítulo 9

ASSOCIAÇÃO ENTRE O HÔRMONIO CORTISOL E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRIS¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de julho

Palavras-chave: Cortisol; Depressão; Eixo Hormonal Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma patologia complexa, etiologicamente e geneticamente multifatorial, capaz de provocar sintomas físicos e emocionais nos indivíduos acometidos (ANCELIN *et al.*, 2021). Os níveis aumentados do hormônio cortisol derivado do estresse, já é associado a patologias como a depressão, doença de Alzheimer, diabetes, síndrome metabólica e hipertensão (OTTE *et al.*, 2005).

O eixo hormonal hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é gerido pela secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e vasopressina (AVP) do hipotálamo, os quais estimulam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH ou corticotropina) produzido pela glândula hipófise, este por fim atua no córtex adrenal, liberando o hormônio cortisol (ROMANOVA *et al.*, 2022; PARIANTE; LIGHTMAN, 2008). A liberação do cortisol é influenciada por diversos fatores como idade, sexo, comorbidade e sensibilidade genética ao estresse ambiental (ANCELIN *et al.*, 2021; OTTE *et al.*, 2005).

Os glicocorticoides atuam em variadas funções metabólicas, imunológicas, cardiovasculares e cerebrais. Seus efeitos na fisiopatologia, de vários transtornos mentais, vem sendo estudados, um mecanismo que está relacionado ao estresse e o TDM é o funcionamento alterado do eixo HPA (BURKE *et al.*, 2005; ROMANOVA *et al.*, 2022).

O objetivo desta revisão de literatura narrativa é revisar na literatura científica a relação entre o hormônio cortisol e o transtorno depressivo maior, elucidando o funcionamento do eixo hormonal hipotálamo-hipófise-adrenal.

MÉTODO

Este trabalho é uma revisão de literatura narrativa, realizada entre os meses de julho e agosto de 2024. Os autores após a seleção do tema a ser abordado escolheram os seguintes descritores: Cortisol; Depressão; Eixo hormonal hipotálamo-hipófise-adrenal para realizar a busca de pesquisas nas bases de dados online: PubMed, *ScienceDirect*, SciELO e *WILEY Online Library*. Então foram selecionados o total de 11 artigos e 01 livro para serem utilizados como base científica para a escrita deste trabalho.

Os critérios de inclusão e exclusão foram pesquisas que abordassem a associação entre o hormônio cortisol e o transtorno depressivo maior, nos idiomas de português ou inglês e tivessem sido publicados entre os anos 2000 a 2024. Não houve restrição quanto ao desenho do estudo e as referência dos estudos selecionados, especialmente nos casos de metanálise, foram examinadas em busca de artigos adicionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cortisol ou hidrocortisona é o principal glicocorticoide produzido na zona fasciculada do córtex da glândula suprarrenal, a qual também secreta a corticosterona e pequenas quantidades de androgênios e estrogênios adrenais, formando aproximadamente 75% do córtex adrenal. Na corrente sanguínea, a maior parte do cortisol circula ligada a proteínas, a fração livre, sua forma ativa, apresenta variação ao longo do dia, decorrente da sua meia-vida curta, aproximadamente de 80 a 100 minutos, tornando a manutenção da concentração sérica depende da síntese constante (BUENO & GOUVÊA, 2012; GUYTON & HALL, 2021).

Esse hormônio produz a maior parte de seus efeitos através de sua ligação a receptores intracelulares em tecidos-alvo, em uma região responsiva ao hormônio esteroide (HRE). Esse

feito é muito similar ao de um fator de transcrição, induzindo ou reprimindo a transcrição de genes do material genético celular, com consequente alteração da síntese de enzimas que modificam a função celular (GUYTON & HALL, 2021).

A secreção do cortisol é orquestrada pelo controle regulatório a partir do eixo HPA, um sistema neuro-endócrino vital responsável pela resposta ao estresse e pela manutenção da homeostase do organismo. O CRH, produzido na região do hipotálamo, e secretado mediante estímulos moduladores como o ritmo circadiano e estresse, principalmente, estresse sistêmico, decorrente dos efeitos metabólicos hiperglicemiantes ativados pelo cortisol, e estresse emocional ou psicológico, como medo e ansiedade, são capazes de estimular a secreção de CRH pelas células neuro endócrinas do hipotálamo, reafirmando a influência da hiperatividade do eixo HPA com o transtorno de depressão maior (BURKE *et al.*, 2005).

A secreção de pró-opiomelanocortina (POMC) por parte da célula corticotrófica, situada na hipófise anterior, depende da interação com o CRH. A clivagem desse pré-pró-hormônio origina produtos metabólicos como o ACTH. Uma vez secretado no sangue, o ACTH exerce um rápido efeito sobre as zonas glomerulosa e fasciculada do córtex adrenal. A hiperatividade do eixo HPA, é acompanhada pelo mecanismo de adaptação celular de hipertrofia e hiperplasia das células da zona fasciculada da adrenal, aumentando sua capacidade secretória total do hormônio cortisol (BURKE *et al.*, 2005; KNEZEVIC *et al.*, 2023; GUYTON & HALL, 2021).

Os níveis sanguíneos de cortisol livre (não ligado a proteínas) são modulados pelo mecanismo de Feedback-negativo, isto é, o aumento das concentrações plasmáticas de cortisol diminui a secreção de ACTH por meio de um efeito direto sobre a hipófise anterior, bem como por

meio de uma inibição indireta da liberação de CRH pelo hipotálamo. Essa modulação pode ser influenciada desde o nascimento pela expressão genes específicos durante o desenvolvimento da vida infantil até a vida adulta, decorrente da expressão de um endofenótipo, que sofre influência epigenética a partir de exposições a fatores estressores gênicos durante a vida (MELLO *et al.*, 2007).

Em Condições de estresse, o efeito inibitório do cortisol sobre a secreção de ACTH não é suficiente para neutralizar a aderência neural extra para as células neuroendócrinas secretarem CRH, consequentemente ocorre um aumento dos níveis plasmáticos de ACTH (GUYTON & HALL, 2021). A disfunção do feedback do HPA pode ser devido aos níveis mais baixos dos receptores de glicocorticoides (GR) ou de mineralocorticóides (MR) no cérebro anterior, que passam a ser menos expressos como forma de “sensibilização ao hormônio” (ALT *et al.*, 2010).

O estresse sistêmico e o estresse psicoemocional são os principais moduladores excitatórios da hiperatividade do eixo HPA, no entanto, é imperioso ressaltar que, o estresse físico decorrente da prática do exercício físico induz o desenvolvimento de diversos mecanismos para proteger os tecidos de tais efeitos deletérios. A modulação dos níveis séricos de cortisol livre, é dizer, sua forma ativa, pela ligação à globulina ligante de cortisol e ativação da enzima conversora de cortisol em cortisona (forma inativa) parecem ser os principais mecanismos estimulados pelo exercício físico, tornando o organismo menos responsivo ao estresse (BUENO & GOUVÊA, 2012).

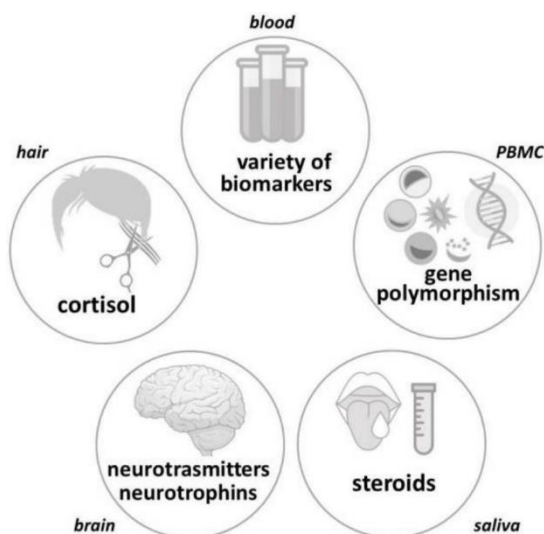
Existem diversas formas laboratoriais de averiguar o funcionamento do eixo HPA e medir a quantidade do hormônio cortisol no organismo (**Figura 9.1**). A amostra de saliva mensura os níveis de cortisol e exibe os níveis de hormônios livres biologicamente ativos.

Outro exame de grande valia é o teste de fator liberador de dexametasona/corticotropina, sendo este considerado a medida mais sensível da hiperatividade do eixo HPA, o qual apresenta-se alterado em pacientes com TDM (HEIM *et al.*, 2008; ROMANOVA *et al.*, 2022).

Com o passar dos anos, o eixo HPA tende a se tornar mais suscetível à desregulação, decorrente do acúmulo de eventos estressantes ao longo da vida e das mudanças neurobiológicas que acompanham o envelhecimento fisiológico do organismo. Assim, indivíduos idosos fazem parte do grupo de risco para o desenvolvimento de TDM (ANCELIN *et al.* 2021; OTTE *et al.*, 2005).

É de suma importância que o médico tenha entendimento dos mecanismos fisiológicos que regulam os níveis do cortisol e as consequências que acompanham alterações no eixo HPA, para que em sessões de terapia seja possível potencializar a eficácia das intervenções psicoterapêuticas e criar diferentes abordagens de tratamentos multidisciplinares (EYAL *et al.*, 2024).

Figura 9.1 Diferentes biomarcadores relacionados ao estresse, medidos em tecidos selecionados e fluidos biológicos em humanos e animais experimentais. Células mononucleares do sangue periférico (PBMC).



Fonte: Romanova; Hilavacova; Jezova, 2022.

CONCLUSÃO

O Transtorno depressivo maior é uma patologia complexa e de etiologia multifatorial, que está intimamente relacionada com a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, estendendo-se desde alterações simples a nível molecular da expressão de genes durante a infância, até a exposição sob fatores estresse-gênicos diários oriundos, em maioria, da rotina rica em fatores estresse-gênicos. Verificou-se o estresse crônico de etiologia psico-emocional, como medo ou ansiedade, e o estresse sistêmico, como jejum prolongado, como os principais responsáveis pela hiperatividade desse sistema neuroendócrino. Por outro lado, o estresse físico oriundo da prática de exercício físico demonstrou, ainda que com efeitos colaterais, o desenvolvimento de diversos mecanismos para proteger os tecidos de tais efeitos deletérios.

Como consequência da secreção exacerbada do hormônio cortisol, o organismo responde visando o restabelecimento da homeostase. Dessa forma, adaptações celulares de hipertrofia e hiperplasia da zona fasciculada do córtex da adrenal acontecem, isso se deve a hiperatividade do eixo HPA, que é uma das primeiras alterações verificadas nos pacientes portadores da TDM. Ao mesmo tempo, decorrente do mecanismo de feedback negativo, a nível do sistema neuro-endócrino, foi verificado uma menor expressão de receptores de glicocorticóides (GR) e mineralocorticóides (MR) no prosencéfalo, tornando-o o indivíduo menos sensível ao hormônio.

Finalmente, com o passar dos anos, a tendência é que as alterações do eixo HPA se tornem ainda mais suscetíveis a desregulação, decorrente das alterações neurobiológicas que acompanham o envelhecimento do organismo, sendo de suma importância o acompanhamento médico capacitado para o controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALT, S R. *et al.* Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology*, v. 35, n. 4, p. 544-556, 2010. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.001.
- ANCELIN, ML. *et al.* 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) gene variants and new-onset depression in later life. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, v. 46, n. 1, 2021. DOI: 10.1503/jpn.190177.
- BUENO, JR.; GOUVÊA, CMCP. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*, v. 5, n. 29, 2012.
- BURKE, HM. *et al.* Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 30, n. 9, p. 846-856, 2005. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.010.
- EYAL, L. *et al.* Cortisol Synchrony in Psychotherapy for Major Depressive Disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, v. 31, n. 4, 2024. DOI: 10.1002/cpp.3035.
- HALL, JE.; HALL, ME. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158696.
- HEIM, C. *et al.* The Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Factor Test in Men with Major Depression: Role of Childhood Trauma. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 4, p. 398-4005, 2008. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.07.002.
- KNEZEVIC, E. *et al.* The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*, v. 12, n. 23, 2023. DOI: 10.3390/cells12232726.
- MELLO, AF. *et al.* Depressão e estresse: existe um endofenótipo? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 29, n. 1, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500004>.
- OTTE, C. *et al.* A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, v. 30, n. 1, p. 80-91, 2005. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.06.002.
- PARIANTE, CM. & LIGHTMAN, SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, v. 31, n. 9, p. 464-468, 2008. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.006.
- ROMANOVA, Z.; HLAVACOVA, N.; JEZOVA, D. Psychotropic Drug Effects on Steroid Stress Hormone Release and Possible Mechanisms Involved. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020908.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 10

TERAPIAS ENDÓCRINAS E ESTÉTICAS PARA OBESIDADE: MEDICAMENTOS, HORMÔNIOS E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS COMBINADOS

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho Campus Guarulhos.

Palavras-chave: Obesidade; Tratamento da Obesidade; Terapias Endócrinas.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio metabólico multifatorial que tem sido reconhecido com uma das maiores epidemias globais do século XXI. Esse distúrbio é caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que tem causas múltiplas que culminam em um fenótipo característico e está associada ao risco aumentado de diversas doenças crônicas como diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, neoplasias, disfunções endócrinas, problemas pulmonares e articulares devido à sobrecarga de peso (FRANCISCHI *et al.*, 2000). No tratamento dela, deve-se levar em consideração inúmeros fatores como, reeducação alimentar e implementação de exercícios físicos juntamente a um nutricionista e um médico (PINHEIRO *et al.*, 2004). Além de intervenções medicamentosas de uso *off label*, devido à falta de opções terapêuticas específicas para a obesidade (PAUMGARTTEN, 2011). Contudo, o uso combinado de terapias endócrinas e procedimentos estéticos tem ganhado destaque no combate à obesidade, visando não apenas a redução de peso, mas também a melhora da qualidade de vida e da autoestima dos pacientes (MILLER, 2024). O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança das terapias endócrinas combinadas com procedimentos estéticos no tratamento da obesidade, destacando os principais mecanismos de ação, as indicações clínicas e as estratégias de manejo mais eficazes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de julho a agosto de 2024, por meio de bases de dados: ex. PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde e do Ministério da Saúde. Foram utilizados os descritores: obesi-

dade, tratamento hormonal, estética e endocrinologia. Desta busca foram encontrados no BVS, usando os descritores obesidade e endocrinologia 10 artigos, no PubMed usando os descritores obesidade e tratamento hormonal 39.366 artigos, obesidade e hormonal 1.267 artigos, obesidade e tratamento 41 artigos. Posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados com obesidade, terapias endócrinas, tratamentos e procedimentos estéticos que combinados poderiam ajudar no combate à obesidade. Os critérios de exclusão foram: artigos que não estavam relacionados diretamente com a proposta estudada do tema, artigo que foram disponibilizados na forma de resumo, e que não atendiam aos critérios de inclusão.

Epidemiologia

A obesidade se tornou um problema crescente no Brasil e no mundo, com alarmante aumento na prevalência na população adulta (PINHEIRO *et al.*, 2004). Dados do IBGE mostram que entre 1974/75 e 1989 houve uma duplicação da prevalência de obesidade entre homens e um aumento de 70% entre as mulheres. Os dados mais recentes revelam que aproximadamente 32% dos adultos brasileiros estão em sobrepeso e 8% dos mesmos são mulheres (FRANCISCHI *et al.*, 2000). A obesidade também tende a aumentar com a idade atingindo seu nível mais elevado entre os 45 e 54 anos. Vários fatores estão associados ao aumento da obesidade no Brasil, dentre estes fatores temos: predisposição genética combinada com abundância alimentar, outro fator é a redução no gasto energético junto ao aumento do consumo de gorduras e açúcares e pode ser uma consequência de desnutrição precoce que altera a regulação do sistema nervoso central para favorecer o acúmulo de gordura quando a nutrição melhora (PAUMGARTTEN, 2011). Ademais a urbanização tem um papel crucial neste cenário

já que houve uma mudança dos padrões alimentares para alimentos mais processados (BARROSO & SOUZA, 2020). Com isso, a necessidade de criar estratégias para prevenir e tratar a obesidade se tornou de extrema importância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações Clínicas

Estão relacionadas ao surgimento de outras doenças crônicas, a obesidade contribui significativamente para o desenvolvimento de condições como hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia e doença coronariana. Os pacientes obesos também apresentam maior risco de desenvolver problemas respiratórios, doenças hepáticas e complicações gastrointestinais, como a doença do refluxo gastroesofágico (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Fatores Desencadeantes

Esses fatores incluem a genética, o ambiente como o obesogênico, caracterizado pela facilidade de alimentos altamente calóricos, os hábitos alimentares inadequados e pela falta de espaço para atividades físicas, os fatores sociais, como estresse, privação de sono e as desigualdades socioeconômicas que podem limitar o acesso a alimentos saudáveis (BIONDI, 2024).

Diagnóstico

Inicia-se com a medição do peso e da altura, permitindo o cálculo do IMC. Para pacientes com IMC entre 25 e 35, a circunferência da cintura oferece um indicador adicional de risco para complicações. A pressão arterial deve ser aferida, e exames laboratoriais podem ser solicitados para verificar a presença de dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, diabetes e hiperuricemia (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Tratamento

Dieta: um dos principais pontos de tratamento da obesidade é a reeducação alimentar

que deve ser feita junto a uma equipe de profissionais de saúde. Estes tratamentos envolvem restrição da ingestão energética total de uma forma que alcance um déficit energético e reduza o peso corporal. Junto a isso o paciente deve ter um aporte ideal de todos os nutrientes, uma dieta rica em carboidratos e pobres em lipídios ajudam na prevenção da obesidade e reduzem o risco de doenças cardiovasculares. A inclusão de fibras aumenta a saciedade, melhora o controle glicêmico e reduz os níveis de colesterol (PAUMGARTTEN, 2011).

Atividade física: a prática regular de exercícios físicos é fundamental para o tratamento da obesidade. O exercício ajuda a aumentar o gasto energético, preservar a massa magra e melhorar a saúde cardiovascular (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Inibidores de apetite: o mecanismo de ação dos inibidores de apetite atua principalmente no sistema nervoso central, modulando neurotransmissores como a serotonina, a norepinefrina e a dopamina, que são responsáveis pela sensação de saciedade. Ao aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores no cérebro, esses medicamentos reduzem a sensação de fome (MILLER, 2024). Entretanto, o uso prolongado desses fármacos requer cuidado devido aos possíveis efeitos colaterais, que podem incluir insônia, boca seca, constipação, o que requer monitoramento constante por parte do médico.

Inibidores da absorção de gordura nos intestinos: o mecanismo de ação dos inibidores da absorção de gordura atua no trato gastrointestinal, especificamente no intestino delgado, onde impedem que uma porção significativa da gordura ingerida na dieta seja absorvida pelo organismo (MILLER, 2024). Eles inibem a ação da lipase pancreática, uma enzima responsável pela quebra das moléculas de gordura, resultando na eliminação de parte dessa gordura nas fezes.

Medicamentos antiobesidade: além dos medicamentos citados anteriormente, no Brasil existem 5 medicamentos registrados para o tratamento de obesidade, sendo eles Anfeprama, Femproporex, Mazindol, Sibutramina e Orlistate (PAUMGARTTEN, 2011). É importante lembrar que cada tratamento é personalizado e deve haver avaliação médica adequada.

Terapias hormonais: os hormônios desempenham papéis cruciais na regulação do apetite, metabolismo e armazenamento de gordura. Distúrbios hormonais podem contribuir significativamente para o desenvolvimento e a manutenção da obesidade. As terapias hormonais visam corrigir esses desequilíbrios e apoiar a perda de peso. Dentre os hormonais utilizados temos os análogos da leptina, agonista do GLP-1, hormônios da tireoide, estrógenos e progesterona (BIONDI, 2024). Cada uma destas terapias devem ser eleitas pelo médico; mas dentre os vários benefícios que temos são: redução do apetite e controle do desejo por alimentos; melhora no metabolismo e na capacidade de queimar gordura; melhora no controle glicêmico e na resistência à insulina; potencial para auxiliar na perda de peso significativa e sustentada.

Tratamentos estéticos: envolvem diversos procedimentos que devem ser prescritos de modo indutivo e complementar a outros tratamentos; sendo eles: drenagem linfática, enzimas, criolipólise. Além dos procedimentos cirúrgicos como lipoaspiração e lipoescultura. Dentre os cirúrgicos, mas que não tem somente abordagem estética temos a bariátrica, que além do componente estético, trata outros sintomas e deve ser avaliado pelo cirurgião (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

CONCLUSÃO

A obesidade é um distúrbio metabólico complexo e uma das principais preocupações de saúde pública do século XXI, com impactos

significativos na saúde global. O tratamento eficaz da obesidade exige uma abordagem multifacetada que considere tanto as causas multifatoriais quanto as consequências dessa condição (FRANCISCHI *et al.*, 2000).

A revisão sistemática realizada neste estudo revelou que a combinação de terapias endócrinas e procedimentos estéticos oferece uma abordagem promissora para o manejo da obesidade, promovendo não apenas a redução de peso, mas também melhorias na qualidade de vida dos pacientes (SALEH *et al.*, 2018). As terapias endócrinas, como os análogos da leptina e os agonistas do GLP-1, mostraram-se eficazes na modulação hormonal, contribuindo para a redução do apetite e o aprimoramento do metabolismo (BIONDI, 2024). Os procedimentos estéticos, quando aplicados de forma complementar, podem ajudar a atingir objetivos estéticos específicos e fornecer melhorias visíveis na autoestima dos pacientes (UNAMUNO *et al.*, 2018). No entanto, é essencial que esses tratamentos sejam integrados a estratégias convencionais, como reeducação alimentar e prática regular de exercícios físicos, para um manejo eficaz e sustentável da obesidade. Os dados evidenciam a necessidade de uma abordagem personalizada e integrada para o tratamento da obesidade, levando em conta as características individuais de cada paciente e as suas necessidades específicas (PINHEIRO *et al.*, 2004).

A combinação de terapias endócrinas e procedimentos estéticos, apoiada por uma equipe multidisciplinar, pode oferecer um caminho eficaz para enfrentar a crescente epidemia de obesidade, promovendo não apenas a perda de peso, mas também uma melhoria abrangente na saúde e no bem-estar dos indivíduos. Portanto, futuras pesquisas devem continuar a explorar a interação entre esses diferentes métodos de tratamento e avaliar sua eficácia a longo prazo, assegurando que os pacientes recebam cuidados inovadores e adequados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO, WKS.; SOUZA, ALL. Obesidade, Sobrepeso, Adiposidade Corporal e Risco Cardiovascular em Crianças e Adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 172–173, 28 ago. 2020. DOI: 10.36660/abc.20200540.

BIONDI, B. Subclinical Hypothyroidism in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*, v. 16, n. 1, p. 87, 1 jan. 2024. DOI: 10.3390/nu16010087.

FRANCISCHI, RPP. *et al.* Obesity: updated information about its etiology, morbidity and treatment. *Revista de Nutrição*, v. 13, n. 1, p. 17–28, 2000. DOI: 10.1590/S1415-52732000000100003.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, AI. *Goldman-Cecil Medicina*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022. p. 1558-1568.

MILLER, LJ. Management of atypical antipsychotic drug-induced weight gain: focus on metformin. *Pharmacotherapy*, p. 725–35, 2024. DOI:10.1592/phco.29.6.725.

PAUMGARTTEN, FJR. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 3, p. 404–404, mar. 2011. DOI: 10.1590/S0102-311X2011000300001.

PINHEIRO, ARO.; FREITAS, SFT; CORSO, ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 4, p. 523–533, dez. 2004. DOI: 10.1590/S1415-52732004000400012.

SALEH, F. *et al.* Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Obesity: A Systematic Review of Longitudinal Studies on Preclinical Evidence. *Curr Stem Cell Res Ther*, p. 466–475, 2018. DOI: 10.2174/1574888X13666180515160008.

UNAMUNO, X. *et al.* Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 48, n. 9, p. e12997, 3 ago. 2018. DOI: 10.1111/eci.12997.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 11

DEFICIÊNCIA ENERGÉTICA RELATIVA NO ESPORTE E SUAS ALTERAÇÕES ENVOLVENDO A TRÍADE DA MULHER ATLETA

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: Deficiência Energética Relativa no Esporte; Baixa Densidade Mineral Óssea; Amenorreia

INTRODUÇÃO

A Deficiência Energética Relativa no Esporte (REDs) é caracterizada pelo englobamento de fatores que geram baixa disponibilidade energética (LEA), alterações na densidade mineral óssea e disfunções menstruais. A mesma, por ocorrer em atletas de diversos esportes de alta intensidade, possui uma variedade em relação aos elementos que a caracterizam, gerando sub-diagnósticos. Uma de suas principais consequências é a Tríade da Mulher Atleta (TMA), que ocasiona alterações na densidade mineral óssea, seja de maneira reversível ou permanente, nos ciclos menstruais, como amenorreia, além do déficit energético devido à falta de nutrientes necessários para o bom funcionamento do organismo (MOUNTJOY *et al.*, 2021).

Os distúrbios menstruais oriundos da REDs são acarretados no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, onde o mesmo é responsável pela liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Isto provoca uma alteração de estímulos para a produção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), projetando assim um decréscimo dos esteroides ovarianos e um consequente hipoestrogenismo e Amenorreia Hipotalâmica Funcional (FHA) juntamente com a diminuição da densidade mineral óssea (MAIMOUN *et al.*, 2014).

Adicionalmente, no que se refere a questão de gordura corporal e aumento de massa muscular, ocorre uma variação na síntese de hormônios produzidos nos adipócitos. A leptina, por exemplo, é um polipeptídeo anorexígeno de extrema importância secretado pelo tecido adiposo branco e que possui correlação com a massa gorda e o índice de massa corporal (IMC). Ela sofre uma diminuição significativa em atletas jovens, podendo influenciar a idade

da menarca, atrasando-a por 1 a 3 anos, contribuindo assim para o hipogonadismo (MAIMOUN *et al.*, 2014).

Sendo assim, esta revisão literária possui como objetivo promover uma maior visibilidade e abrangência acerca da REDs e todas as suas alterações, incluindo a TMA. Ademais, estas variações são desfavoráveis, principalmente em esportes de alto rendimento, fazendo com que uma ênfase seja dada a importância de uma investigação aprofundada e detalhada sobre todas as divergências e impactos ocorridos na saúde de mulheres atletas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária sistemática por levantamento bibliográfico realizada no período de agosto de 2024, utilizando as bases de dados PubMed e SciELO. Os principais descritores determinados foram “REDs”, “*Relative Energy Deficiency in Athletes*”, “*amenorrhea athlete*”, “*female athlete triad*”, conectados ou não pelo operador booleano “and”, com filtro temporal majoritário nos últimos 10 anos (2014-2024), nos idiomas português e inglês.

Foram encontrados 910 artigos, sendo descartados aqueles que, pelo título, não condizem com o tema proposto, possuíam repetição na base de dados, disponibilizados apenas na forma de resumo ou abordavam apenas um tópico secundário da temática.

A partir dos critérios de seleção, 18 referências iniciais foram submetidas a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma de imagens e divisões temáticas com as seguintes abordagens: Deficiência Energética Relativa no Esporte (REDs), com a definição de Tríade da Mulher Atleta (TMA), Baixa Disponibilidade Energética (LEA); hipercortisolismo; densidade mineral óssea; disfunção menstrual, especificamente

amenorreia hipotalâmica funcional e sua relação com gordura corporal e aumento de massa muscular e alterações psicológicas e de rendimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados na literatura diversas definições a respeito das alterações endocrinológicas que a REDs traz para a vida das atletas. Todavia, aspectos como alterações de ciclos menstruais, de densidade mineral óssea e até de baixa disponibilidade energética foram enfatizados, devido às proporções destas alterações e seus grandes impactos para as atletas mulheres de alto desempenho.

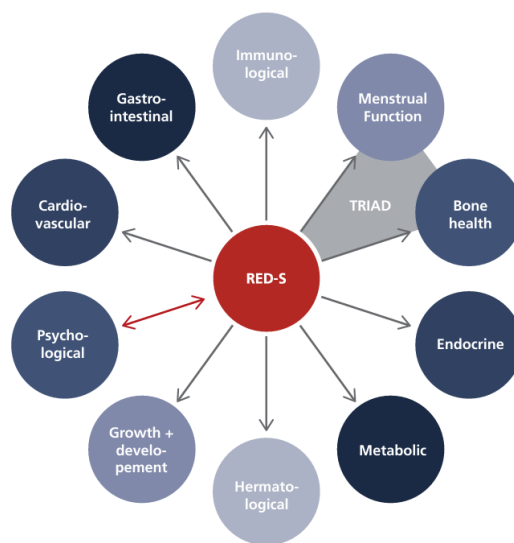
Deficiência Energética Relativa no Esporte (REDs)

Conhecida como REDs, a Deficiência Energética Relativa no Esporte pode ser definida como um conjunto de alterações fisiológicas relacionadas ao déficit energético. Ela inclui, em sua forma mais abrangente, deficiências relacionadas a taxas metabólicas, disfunções menstruais, menor densidade mineral óssea, sínteses proteicas afetadas e saúde cardiovascular em risco (MOUNTJOY *et al.*, 2023).

Sua principal causa é derivada de uma baixa disponibilidade energética celular, ou seja, a ingestão de energia dietética necessária para o organismo de um atleta funcionar adequadamente não está sendo suprida da forma correta. Portanto, com um gasto energético excessivo devido à junção das atividades básicas para a saúde e atividades esportivas de alto nível, o organismo inicia um processo de menor funcionamento, com impactos diretos em diversos processos endocrinológicos fundamentais (MOUNTJOY *et al.*, 2023) como mostra a seguir (**Figura 11.1**).

Entretanto, a REDs afeta, em sua maioria, mulheres atletas de alto rendimento. Este fato pode ser comprovado através do antigo termo Tríade da Mulher Atleta (TMA), caracterizado pela junção de sintomas relacionados a baixa disponibilidade energética (LEA), englobando alterações menstruais, nutricionais e a baixa densidade mineral óssea. Apesar deste termo não ser mais amplamente utilizado, devido a ampliação do espectro para indivíduos do sexo masculino, utilizaremos-o para nos referir a mulheres atletas, foco deste capítulo (GRABIA *et al.*, 2024). espectro para indivíduos do sexo masculino, utilizaremos-o para nos referir a mulheres atletas, foco deste capítulo (GRABIA *et al.*, 2024).

Figura 11.1 Principais Componentes da Deficiência Energética Relativa no Esporte (REDs) e a referência a Tríade da Mulher Atleta (TMA)



Baixa Disponibilidade Energética (LEA)

Na combinação de resumos bibliográficos encontrados, foi visto que a Baixa Disponibilidade de Energia (LEA), devido a um déficit calórico muito alto ou ao excesso de gasto energético, traz alterações no corpo, direcionando assim a energia para funções vistas como vitais e prioritárias em relação a outras.

O conceito de REDs destaca que a Baixa Energia total à Disposição do corpo (LEA) não interfere apenas no sistema reprodutivo, mas também em vias hormonais, resultando em inúmeras consequências fisiológicas derivadas do sistema endocrinológico (ELLIOT-SALE *et al.*, 2018).

Diante disso, a LEA leva à diminuição da massa gorda corporal com adaptação da atividade normal do tecido adiposo, além da ativação de diferentes vias após o reconhecimento como um estado de estresse interno, devido a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), acarretando assim um aumento do cortisol basal e do pulso noturno (COELHO *et al.*, 2021)

Assim, tal eixo possui influência na amenorreia hipotalâmica funcional (FHA), que ocorre pela combinação dessas diferentes vias em resposta à LEA. A partir disso, como influência negativa do GnRH ocorre o aumento do cortisol e do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), ambos em resposta ao estresse e diminuição da leptina, gerando um impacto direto na diminuição dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (COELHO *et al.*, 2021).

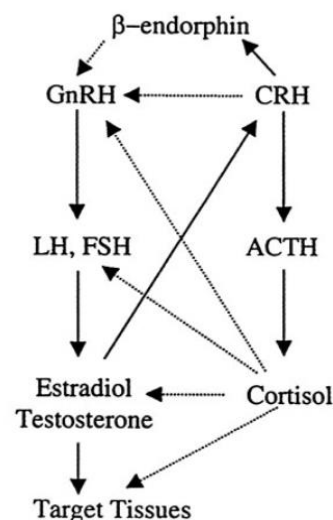
Hipercortisolismo

O exercício físico se apresenta como um estresse ao organismo e coloca em desafio a homeostase do corpo. Em resposta a esse mecanismo, o sistema nervoso autônomo, juntamente com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) reagem para garantir a manutenção desta através da elevação do cortisol e das catecolaminas no plasma, caracterizando assim um estado de hipercortisolismo (MASTORAKOS *et al.*, 2005).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) é inibido por vários componentes do

eixo HPA, e tal inibição pode ser feita de forma direta ou por meio da liberação de B-endorfina do neurônio POMC arqueado, de forma que o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) suprime o GnRH. Normalmente este fato ocorre devido ao estresse, que é acompanhado tanto por esse aumento na atividade do eixo HPA, quanto por uma diminuição nas funções reprodutivas (MASTORAKOS *et al.*, 2005), conforme mostrado abaixo (**Figura 11.2**).

Figura 11.2 Representação das interações entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A ativação do sistema de estresse leva à inibição do eixo reprodutivo pela inibição direta ou indireta do neurônio GnRH pelo CRH, beta endorfina e glicocorticoides



Densidade Mineral Óssea

No que tange à densidade mineral óssea (DMO), é válido ressaltar que atletas com baixa DMO têm um risco maior de sofrerem fraturas por estresse (FEs) em comparação com aqueles que possuem DMO normal, e ainda riscos semelhantes se apresentam em atletas que apresentam problemas nutricionais relacionados à LEA. Tais fatores estão relacionados com baixo nível de estradiol e fornecimento insuficiente de energia, causando um desequilíbrio no sistema ósseo (GRABIA *et al.*, 2024).

Diante disso, o desenvolvimento ósseo é afetado por meio da diminuição de elementos como o estrogênio (que causa inibição de osteoclastos e crescimento de osteoblastos) e IGF-1 (que permite a estimulação do osteoblasto-gênese e promoção da formação óssea). A redução desses mecanismos de renovação óssea e de diminuição da formação do osso leva a prejuízos, como uma deficiente densidade óssea volumétrica e força associada à microarquitetura óssea anormal (COELHO *et al.*, 2021).

Grande parte da massa óssea é adquirida na adolescência, e um quadro de baixa porcentagem estrogênica prolongado nessa fase da vida, devido a amenorreia, pode acarretar uma deficiente maturação de centros ósseos e uma predisposição à instabilidade vertebral (PARDINI, 2001).

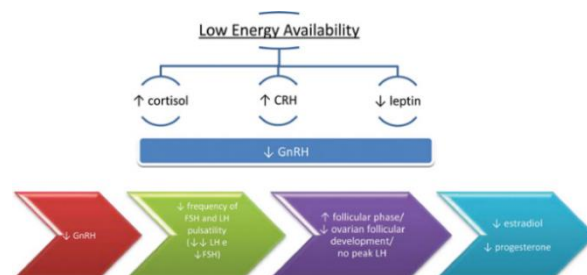
Disfunção Menstrual e sua Relação com a Gordura Corporal e Massa Muscular

No que concerne a disfunção menstrual vista, vale destacar que a amenorreia da mulher atleta é conhecida como Amenorreia Hipotalâmica Funcional (FHA), pois se tem a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) alterada. Isto resulta em uma diminuição da produção de hormônios que posteriormente acarretam o decréscimo dos hormônios esteroides ovarianos, sendo eles o luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), respectivamente e, para que o ciclo menstrual possa ocorrer em sua normalidade, é necessária a manutenção dessa secreção pulsátil de GnRH e da função ovulatória (PARDINI, 2001) identificado a seguir (**Figura 11.3**).

Portanto, a FHA possui relação direta com a baixa densidade mineral óssea (com altos índices de fraturas) e a LEA, devido a utilização dos hormônios gonadais, principalmente do estrogênio na questão antirreabsortiva, como

substrato para as células ósseas, além dos nutrientes escassos devido a ingestão dietética falha dos mesmos (INDIRLI *et al.*, 2022).

Figura 11.3 Principais alterações da Baixa Disponibilidade de Energia (LEA) e sua influência em fatores hormonais que ocasionam a Amenorreia Hipotalâmica Funcional (FHA)



Ocasionalmente, mulheres atletas relatam ter uma certa dificuldade de emagrecimento e ganho de massa muscular. Entretanto, este fato pode ser explicado através da variação parcial ou total da síntese de algumas proteínas com funções hormonais (COELHO *et al.*, 2014).

Principais proteínas relacionadas

A leptina, por ser um polipeptídeo anorexígeno de importância significativa no tecido adiposo branco, possui uma correlação com os índices de massa gorda e massa corporal (IMC) (MAIMOUN *et al.*, 2014). Esta, possuindo também ação importante na privação energética, traz prejuízos em atletas, principalmente jovens em idade de menarca, pelo atraso da mesma entre 1 e 3 anos. Isso se dá pelo fato da inibição da secreção do GnRH e da conservação de energia para funções essenciais, ocasionando assim o hipogonadismo (ANGELIDI *et al.*, 2024).

A grelina, quando em altas quantidades, gera um efeito negativo direto na hipófise e no hipotálamo e nas posteriores secreções dos hormônios GnRH, LH, FSH, GH (hormônio do crescimento) e ACTH (hormônio adrenocorti

cotrófico). Já o peptídeo YY possui função inibitória da grelina e suas liberações hormonais. Em relação à ocitocina, é válido ressaltar a sua relação com a supressão do eixo HPA e o consumo calórico. E, por fim, um aumento e a consequente resistência ao GH gera impactos metabólicos e anabólicos musculares (COELHO *et al.*, 2014).

Alterações Psicológicas e de Rendimento

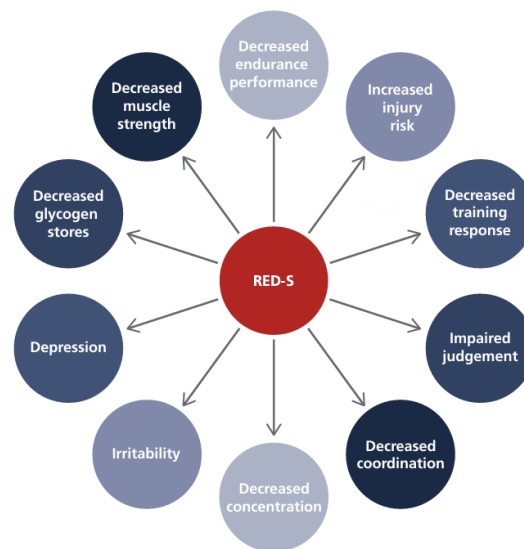
Sabe-se que atletas de alto rendimento possuem constantes cobranças e metas, sejam elas internas ou externas. Porém, elas influenciam de maneira substancial no psicológico e no rendimento físico dos indivíduos, sendo consideradas como causas ou consequências da REDs (STELLINGWERFF *et al.*, 2021).

Devido a ritmos exaustivos de treinamentos, foi criado um termo para relacionar sintomas psicológicos com um baixo desempenho muscular, sendo denominado Síndrome de Overtraining (OTS). A OTS é caracterizada pelo acúmulo de estresse relacionado a falta ou excesso de treinamento, que acarreta sintomas psicológicos como alterações de humor, ansiedade elevada, transtornos alimentares e depressão (BELLINGER, 2020).

O excesso de exercícios de alto desempenho, por sua vez, gera uma fadiga muscular prolongada e sua consequente restauração gera um decréscimo de desempenho, ocasionando um maior risco de a capacidade de desempenho total ser restaurada durante anos. É válido ressaltar que a recuperação conta com uma rede multifatorial, na qual engloba fatores como sono e uma menor quantidade de exercícios físicos,

conforme mostrado abaixo (**Figura 11.4**). (STELLINGWERFF *et al.*, 2021).

Figura 11.4 Conjunto das principais alterações psicológicas e de rendimento em uma Síndrome de Overtraining (OTS)



CONCLUSÃO

À medida que a prevalência da REDs e suas consequências se tornam mais compreendidas e esse conhecimento é aplicado para melhorar o tratamento de atletas em todas as comunidades de esportes e ciências esportivas, a necessidade de se aprofundar a compreensão das vias hormonais que levam a determinadas consequências para a saúde e o desempenho feminino deverão ser cada vez mais ampliadas.

A partir desta expansão será possível realizar tratamentos e acompanhamentos mais efetivos, envolvendo processos multidisciplinares a longo prazo para mulheres atletas, juntamente com profissionais qualificados, garantindo assim um melhor rendimento e bem-estar com mudanças nutricionais, comportamentais e de estilo de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, KE., MISRA, M. Amenorrhoea in adolescent female athletes. *The Lancet, Child and Adolescent Health*, v. 2, p. 677 - 688, 2018. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30145-7.
- ANGELIDI, AM. *et al.* Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): Endocrine Manifestations, Pathophysiology and Treatments. *Endocrine Reviews*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnae011>.
- COELHO, AR. *et al.* The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43 (5), p. 395 - 402, 2021a. DOI: 10.1055/s-0041-1730289.
- COELHO, AR. *et al.* The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S), v. 43 (5), 2021b. DOI: 10.1055/s-0041-1730289.
- DIPLA, K. *et al.* Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones* 20, v. 20, p. 35-47, 2021. DOI: 10.1007/s42000-020-00214-w.
- ELLIOTT-SALE, K.J. *et al.* Endocrine Effects of Relative Energy Deficiency in Sport. *International Journal of Sport Nutrition and exercise Metabolism*, v. 28 (4), p. 335-349, 2018. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0127.
- GRABIA, M. *et al.* Female Athlete Triad and Relative Energy Deficiency in Sport (REDs): Nutritional Management. *Nutrients*, v. 16 (3), p. 359, 2024. DOI: 10.3390/nu16030359.
- INDIRLI, R. *et al.* Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.946695.
- KOULTON, KJ. *et al.* Discriminating hypothalamic oligomenorrhea/amenorrhea from hyperandrogenic oligomenorrhea/amenorrhea in exercising women. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 45 (7), 2019. DOI: 10.1139/apnm-2019-0640.
- MAIMOUN, L., GEORGOPOULOS, NA., SULTAN, C. Endocrine Disorders in Adolescent and Young Female Athletes: Impact on Growth, Menstrual Cycles, and Bone Mass Acquisition, v. 99, p. 4037 - 4050, 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-3030.
- MÁRQUEZ, S, MOLINERO, O. Energy availability, menstrual dysfunction and bone health in sports; an overview of the female athlete triad. Institute of Biomedicine (IBIOMED) and Department and Physical Education, University of León, Spain, v. 24 (8), p. 1010 - 1017, 2013. DOI: 10.3305/nh.2013.28.4.6542.
- MASTORAKOS, G. *et al.* Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)*, v. 4, p. 73-89, 2005.
- MOUNTJOY, M. *et al.* The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *British Journal of Sports Medicine*, v. 48 (7), p. 491-497, 2014. DOI: 10.1136/bjsports-2014-093502.
- MOUNTJOY, M. *et al.* RED-S CAT. *British Journal of Sports Medicine*, v. 49, p. 421 - 423, 2015. DOI: 10.1136/bjsports-2015-094873.
- MOUNTJOY, M. *et al.* 2023 International Olympic Committee's (IOC) consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *British Journal of Sports Medicine*, v. 17, p. 1073-1097, 2023. DOI: 10.1136/bjsports-2023-106994.
- PARDINI, D. Alterações hormonais da mulher atleta. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 45, p. 343-351, 2001. DOI: 10.1590/S0004-27302001000400006.
- STELLINGWERFF, T. *et al.* Overtraining Syndrome (OTS) and Relative Energy Deficiency in Sport (RED S): Shared Pathways, Symptoms and Complexities. *Sports Medicine*, v.51, p. 2251 - 2280, 2024. DOI: 10.1007/s40279-021-01491-0.
- TAIM, BC. *et al.* The Prevalence of Menstrual Cycle Disorders and Menstrual Cycle-Related Symptoms in Female Athletes: A Systematic Literature Review. *Sports Medicine*, v. 53, p. 1963 - 1984, 2023. DOI: 10.1007/s40279-023-01871-8.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EP EDITORA
PASTEUR

Capítulo 12

O USO DA SEMAGLUTIDA PARA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL EM PACIENTES COM OBESIDADE

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina Universidade Nove de Julho Campus Guarulhos

Palavras-chave: Obesidade; Perda de Peso; Semaglutida

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica que afeta aproximadamente 650 milhões de pessoas ao redor do mundo, ela está relacionada a várias complicações à saúde, como o aumento do risco de desenvolver hipertensão, diabetes tipo 2, aterosclerose, hiperlipidemia e acidente vascular cerebral e são principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Atualmente são poucos medicamentos seguros para tratamento da obesidade e por isso são necessárias diversas alternativas para a perda de peso e que sejam eficazes e seguras para a saúde (AMARO *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2022; RISSANEN *et al.*, 2009).

A Semaglutida é um medicamento aplicável subcutaneamente no abdome do paciente, sendo um hormônio agonista de receptor peptídico-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), é liberado do gene pró-glucagon nas células L do intestino delgado distal e cólon após ingestão de alimentos. Esse hormônio se liga a esses receptores que são expressos em tecidos como nas células beta pancreáticas (AMARO *et al.*, 2023).

A principal função do fármaco é a liberação de insulina e secreção de insulina em estados de hiperglicemia e assim diminuindo a liberação do glucagon nesses meios e atua inibindo o esvaziamento gástrico rápido e induzindo a redução de ingestão de alimentos pelos pacientes. O agonista é conhecido como Ozempic e é mais comumente utilizado para tratamento da diabetes tipo 2 por meio da supressão da secreção de glucagon e do aumento dos efeitos saciantes no indivíduo (AMARO *et al.*, 2023).

Os medicamentos para perda de peso ajudam a facilitar o controle de peso em conjunto com uma dieta reduzida de calorias e aumentos

de atividade física. Em pacientes que não conseguem atingir esta meta de perda de peso, como perder aproximadamente 5% da massa corporal em 3 a 6 meses, possui uma alternativa com uso dos agonistas GLP-1 que atuarão diretamente no intestino se ligando aos receptores e dando uma sensação de saciedade ao paciente e diminuindo os níveis glicêmicos pós-prandiais (AMARO *et al.*, 2023).

Este artigo tem como finalidade conduzir uma análise detalhada do uso da Semaglutida para o tratamento da perda de peso em pacientes obesos. Partindo de uma revisão narrativa de literatura, serão examinados o mecanismo de ação do fármaco, como que ele atua no corpo para proporcionar a perda de peso, analisando se há alguma influência negativa do uso do fármaco sem necessariamente o paciente possuir a diabetes tipo 2 e se a longo prazo traz algum prejuízo à saúde.

MÉTODO

Para identificar as palavras-chave, foi utilizada uma abordagem brainstorming envolvendo um grupo de 15 pessoas. A equipe da pesquisa selecionou o tema e identificou o escopo, construiu o título e escolheu as palavras-chave da seguinte forma: "Obesidade", "Perda de peso" e "Semaglutida".

Os artigos foram pesquisados nas bases de dados: PubMed e Google Acadêmico. As listas de referência dos estudos selecionados, especialmente nos casos das revisões, foram examinadas em busca de artigos adicionais.

Critérios de inclusão e exclusão foram pesquisados artigos do ano 2009 a 2024, nos idiomas em português e inglês, os quais abordassem sobre a Semaglutida e sua relação com a perda de peso e até mesmo outros que abordavam também sobre o seu uso principal que é a diabetes mellitus tipo 2.

Todas as fontes com dados/níveis de evidência semelhantes foram analisadas, coletadas e agrupadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1998), podendo causar diversos prejuízos à saúde dos indivíduos levando a problemas metabólicos, dificuldades respiratórias e limitações na mobilidade. Além disso, pessoas obesas possuem um risco elevado para o desenvolvimento de várias doenças, como problemas cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de câncer. Desse modo, é crucial entender que os efeitos e a distribuição da gordura corporal variam entre os indivíduos obesos, tornando impossível definir um padrão único para todos (SABBÁ *et al.*, 2022).

A OMS define o Índice de Massa Corporal (IMC) como um fator para diagnosticar obesidade, sendo a relação entre o peso e a altura de uma pessoa, e um indivíduo é considerado obeso se o seu IMC for igual ou superior a 30 kg/m². Estudos indicam que um IMC elevado está associado a altas taxas de mortalidade e morbidade. Portanto, medir o IMC é importante na avaliação clínica de pacientes obesos, pois ajuda a prevenir doenças futuras decorrentes da obesidade (TRABULSI *et al.*, 2023).

Na fisiopatologia da obesidade, observa-se a interação de diversos fatores de risco que, em conjunto, agravam os sintomas e suas consequências nos indivíduos. Entre esses, destacam-se disfunções neuroendócrinas, distúrbios genéticos, metabólicos e comportamentais, além de práticas e hábitos que contribuem para o acúmulo de gordura corporal causando efeitos prejudiciais ao organismo (GOMES *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que o excesso de gordura corporal está intimamente ligado ao acúmulo de gordura no fígado, condição que pode levar ao desenvolvimento de esteatose hepática, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. A obesidade pode comprometer tanto a funcionalidade do corpo, prejudicando o desempenho físico e a qualidade de vida, mas também a aparência estética, embora esta última seja considerada uma preocupação menor em comparação com os problemas de saúde, e as repercussões sociais e psicológicas significativas associadas à condição (GOMES *et al.*, 2021).

O tratamento da obesidade, focado na prevenção e na mudança de estilo de vida através de intervenção dietética e aumento da atividade física, muitas vezes não é eficaz para a maioria dos pacientes. Nesse contexto, o tratamento farmacológico surge como uma opção eficaz para combater a obesidade, para alcançar melhores resultados. Além disso, a adoção de uma dieta equilibrada e a prática regular de exercícios físicos são essenciais para manter os resultados a longo prazo (TRABULSI *et al.*, 2023).

O uso inadequado de certas medicações resultou em consequências negativas. Diante disso, foram observados que os medicamentos de ação periférica têm sido mais bem aceitos, proporcionando resultados terapêuticos mais eficazes e apresentando menos efeitos colaterais. Os exemplos desses medicamentos são os análogos do GLP-1, como a Semaglutida, conhecida com nome comercial de Ozempic, que inicialmente foi desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e é atualmente prescrita como "*off label*" para a obesidade. Este medicamento pode ser utilizado a longo prazo, ou até de forma contínua (SILVEIRA *et al.*, 2019).

Estudos em andamento mostram que a combinação de Semaglutida com dieta e exercícios físicos tem sido bem recebida, sem eventos inesperados relacionados à segurança. O medicamento demonstrou ser eficaz na redução e controle do peso, trazendo benefícios adicionais como a manutenção do peso perdido, melhorias na saúde cardiovascular e redução da pressão arterial sistólica. A perda de peso ocorre principalmente devido à diminuição do apetite e ao aumento da saciedade (TRABULSI *et al.*, 2023).

O termo "*off-label*" refere-se ao uso de medicamentos para condições terapêuticas que não estão especificadas na bula do produto e que não foram previamente testadas e aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esses medicamentos são prescritos para fins diferentes daqueles para os quais foram inicialmente autorizados e registrados. Todo medicamento registrado passa por um processo de aprovação da ANVISA, que inclui estudos clínicos e comprovação científica. Após uma avaliação cuidadosa do paciente, o médico deve pesar os benefícios terapêuticos esperados contra os possíveis efeitos colaterais, garantindo uma decisão eticamente adequada e protegendo-se no exercício da sua prática clínica (SILVEIRA *et al.*, 2019).

Os peptídeos de incretina, como o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), são hormônios produzidos no trato gastrointestinal que desempenham um papel crucial na regulação da secreção de insulina em resposta à glicose. O receptor não só promove a liberação de insulina de forma dependente de glicose, mas também age para reduzir a secreção de glucagon e desacelerar o esvaziamento do estômago. Os agonistas desses receptores atuam ligando-se aos seus receptores específicos, o que estimula

a produção de insulina pelas ilhotas pancreáticas. Esses medicamentos são frequentemente combinados com metformina ou outros agentes orais em pacientes com diabetes tipo 2 que não respondem adequadamente a uma terapia inicial com um ou dois medicamentos orais. Além disso, esses medicamentos são eficazes na indução da perda de peso, o que é um benefício adicional importante para muitos pacientes (PAULO *et al.*, 2021).

O sucesso dos miméticos do GLP-1 no tratamento do diabetes tipo 2 despertou interesse em seu uso para a obesidade, principalmente devido à sua capacidade de reduzir o apetite. A Semaglutida, disponível em forma de injeção subcutânea, é inicialmente administrada em uma dose de 0,25 mg uma vez por semana durante as primeiras quatro semanas. Após esse período, a dose é aumentada para 0,5 mg semanalmente por mais quatro semanas e dependendo da resposta do paciente, a dose pode ser ajustada para 1,0 mg. Além disso, está sendo estudada a eficácia de uma dose semanal única de 2,4 mg de Semaglutida (WEBER *et al.* 2023).

O Ozempic demonstra superioridade quando comparada a outras terapias injetáveis da sua classe. Estudos de artigos referentes ao uso do análogo de GLP-1 para fins de emagrecimento mostraram que esse medicamento possui uma eficácia significativa em indivíduos obesos, além da melhoria de parâmetros metabólicos entre esses pacientes. Porém pesquisas também esclarecem os riscos encontrados devido ao uso indiscriminado e sem nenhum acompanhamento médico (BEZERRA *et al.*, 2024; TRABULSI *et al.*, 2023).

Dessa forma, a medicação auxilia na perda de peso ao diminuir o apetite, prolonga a sensação de saciedade, e reduz os desejos pela comida, influenciando assim nas escolhas por

alimentos e na quantidade de energia consumida. No entanto, entre os efeitos colaterais mais frequentes estão problemas gastrointestinais como vômito, diarreia e náuseas. Esses efeitos, embora presentes, têm um impacto mínimo na perda total de peso, com variações muito pequenas de 0,07 a 0,5 kg (WEBER *et al.*, 2023).

O programa STEP (*Treatment Effect in People with Obesity*), realizado em 2021, foi destacado pela *American Heart Association* como um dos estudos mais importantes do ano. Esse projeto focou na tolerabilidade e segurança da Semaglutida em doses de 2,4 mg semanais para controle crônico da perda de peso, comparando-a com placebo. Os resultados mostraram uma perda significativa de peso em participantes sem diabetes tipo 2 (15% a 16%) e com diabetes tipo 2 (9,6%), enquanto o uso do placebo resultou em ganho de peso. A pesquisa também ressaltou a importância do tratamento a longo prazo e a ausência de casos de hipoglicemia, um achado relevante (AMARO *et al.*, 2023).

Similarmente, o estudo SUSTAIN avaliou a Semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2, independentemente do IMC basal, e encontrou uma maior perda de peso em pacientes com IMC inicial mais alto. Esse medicamento foi comparado com outros para a perda de peso, como a Dulaglutida, Exenatida e Liraglutida, mostrando resultados superiores. A preferência dos pacientes pela Semaglutida deve-se à aplicação semanal, em contraste com outros análogos ao GLP-1 que requerem administração diária (AMARO *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2022).

Estes estudos evidenciam que a Semaglutida pode ser uma ferramenta eficaz no combate à obesidade e sobrepeso. No entanto, é de

extrema necessidade o entendimento da população relacionado aos riscos que essa farmacoterapia pode oferecer, caso administrada de maneira desorientada. Análises recentes mostram que há uma crescente no uso indiscriminado do Ozempic por pessoas com índices de IMC abaixo do indicado para sua aplicação (BEZERRA *et al.*, 2024).

Sendo assim, o fácil acesso e os resultados satisfatórios obtidos através de fármacos para a perda de peso têm levado a uma negligência no tratamento integrado que inclui mudanças no estilo de vida e reeducação alimentar. Isso destaca a necessidade de discutir a importância do acompanhamento nutricional e de promover um emagrecimento saudável, que vai além do uso exclusivo de medicamentos, os quais podem causar efeitos colaterais a longo prazo. Sem uma abordagem combinada, essa solução tende a ser transitória e menos eficaz (WEBER *et al.*, 2023).

O tratamento da obesidade é uma tarefa complexa e exigente, que demanda a colaboração de uma equipe multidisciplinar. O protocolo de tratamento deve incluir diretrizes nutricionais e de exercícios físicos, com o objetivo de promover mudanças no comportamento, nas práticas alimentares e no estilo de vida. Portanto, é essencial que uma equipe integrativa com médicos, psicólogos, nutricionistas, avalie e acompanhe o paciente de acordo com suas necessidades clínicas e perfil individual (WEBER *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

O estudo sobre o Ozempic revelou uma nova e promissora opção de tratamento para pessoas com obesidade e sobrepeso. Quando utilizada de forma responsável e consciente, essa medicação pode proporcionar benefícios significativos, como a redução efetiva do peso

corporal e melhorias notáveis nos parâmetros metabólicos e físicos dos pacientes. No entanto, apesar dos números favoráveis e do potencial terapêutico, é fundamental reconhecer os riscos associados ao uso indiscriminado e não supervisionado do medicamento. A falta de controle e orientação adequada pode levar a efeitos adversos e comprometer a saúde e o bem-estar dos pacientes. Assim, é crucial que haja uma ampla disseminação de informações não apenas sobre os benefícios da Semaglutida, mas também so-

bre os riscos e possíveis efeitos colaterais associados ao seu uso inadequado. Para garantir o uso seguro e eficaz do fármaco, é importante que a população receba orientações claras e completas, e que o tratamento seja sempre acompanhado por profissionais de saúde qualificados e essa abordagem responsável e bem-informada é essencial para melhorar os benefícios e diminuir os riscos associados ao tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARO, A. *et al.* Efficacy and safety of semaglutide for weight control: evidence from the STEP program. *Journal of Obesity and Metabolic Disorders*, v. 134, n. 1, p. 123-134, 2023. DOI: 10.1080/00325481.2022.2147326.

AMARO, A. *et al.* Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 33, n. 3, p. 159-166, 2023. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.008.

BEZERRA, TPW. *et al.* Dangers and consequences of indiscriminate use of ozempic for weight loss. *Revista Foco: Interdisciplinary Studies*, v. 17, n. 6, p. 1-18, 2024.

GOMES, HKBC.; TREVISAN, M. O uso do Ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. *Revista Artigos.*, v. 29, p. e7498-e7498, 2021.

KLENKE, A. *et al.* Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, v. 44, n. 1, p. 60-67, 2023. DOI: 10.1093/asj/sjad211.

PAULO, CM. *et al.* O uso de agonista do receptor GLP-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 35, p. 54-59, 2021.

RISSANEN, A. *et al.*, Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, v. 374, n. 9701, p. 1606-1616, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.

SABBÁ, HBO. *et al.*, 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.

SILVEIRA, MC. O uso Off Label de Medicamentos no Brasil. 196f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2019.

SINGH, G. *et al.* Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of Investigative Medicine*, v. 70, n. 1, p. 5-13, 2022. DOI: 10.1136/jim-2021-001952.

TRABULSI, RK. *et al.* As consequências clínicas do uso de Ozempic para tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 12297–12312, 2023.

WEBER, TP. *et al.*, Uso do medicamento semaglutida como aliado no tratamento da obesidade. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar* - ISSN 2675-6218, [S. l.], v. 4, n. 2, p. e422731, 2023.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
P PASTEUR

Capítulo 13

ANÁLISE DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E SEUS EFEITOS SOBRE O CÂNCER DE MAMA

BEATRIZ MARQUES DE OLIVEIRA¹
DEISY MARLENE MIORANZA¹
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER¹
GABRIELA BEATRIZ DE SOUSA¹
GABRIELLA BIANCO ANGRI¹
GABRIELA RODRIGUES MOREIRA¹
LETÍCIA APPOLINARIO VIEIRA¹
LETICIA FERNANDES DE FREITAS¹
LUANA DE ARAÚJO SANTOS¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
MARIA MANUELA NUNES CARNEIRO¹
MARIANA PINA MAURIZ¹
MIGUEL RAMOS DE OLIVEIRA¹
RAPHAEL ALEXANDRE EDLINGER¹
VITÓRIA BORGES POLACHINI¹

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho, campus Guarulhos

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal; Câncer de Mama; Efeitos

INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e é responsável por 9,6 milhões de mortes por ano, segundo a *Pan American Health Organization* (PAHO), tornando-se uma grande questão de saúde pública mundialmente. Ao longo dos anos, foram desenvolvidas diversas formas de tratamento oncológica, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal. Essa última foi amplamente conhecida por ser utilizada para melhorar os efeitos da menopausa, como o alívio dos sintomas vasomotores, a prevenção da osteoporose e de fraturas osteoporóticas (PAHO/OMS, 2020)

Diante desse contexto, diversos estudos foram realizados a fim de analisar a Terapia de Reposição Hormonal e seus efeitos, retardantes ou crescentes, diante do câncer de mama, que é o mais incidente no público feminino, segundo dados coletados a partir do Sistema de Informações da Mortalidade (SIM/SUS), essa taxa subiu de 9,4 por 100 mil habitantes em 2000 para 17,5 em 2022. Portanto, amplia-se a necessidade de pesquisas sobre a relação entre ambos, a fim de diminuir a incidência da doença e aumentar a qualidade de vida desses pacientes. (RIBEIRO, 2024)

Os objetivos deste estudo se baseiam em avaliar categoricamente os efeitos da terapia de reposição hormonal no tratamento de câncer de mama, bem como o risco de pessoas sem a doença desenvolverem câncer após a terapia hormonal, traçando os benefícios e malefícios desses hormônios no cenário pré e pós cancerígeno.

MÉTODO

Os dados foram coletados na plataforma PubMed, SciELO e MEDLINE com os descritores: Terapia de reposição hormonal, Câncer

de mama e Efeitos. Selecionou-se estudos do tipo ensaio clínico randomizados e meta-análise. Assim, a quantidade de 50 artigos foi selecionada para a análise. Após esse passo, foram utilizados critérios específicos de exclusão para artigos que utilizaram o referencial de estudo de câncer de ovário e câncer uterino. Logo, restaram 39 artigos que foram submetidos novamente à análise, excluindo aqueles que foram realizados ou publicados anteriormente ao ano de 2010, restando 32 artigos. Posteriormente, foram excluídos os estudos que poderiam conter vieses e que se tratava de estudos de revisão literária e estudos observacionais, restando uma amostra final de 24 artigos.

A amostra final foi cautelosamente estudada e, após a avaliação sistemática, constatou-se que a maioria dos estudos evidenciam a relação de incidência de câncer de mama em pacientes que já realizaram terapia de reposição hormonal, como no tratamento de sintomas menopausais, para o alívio de sinais vasomotores e para tratamento ósseo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

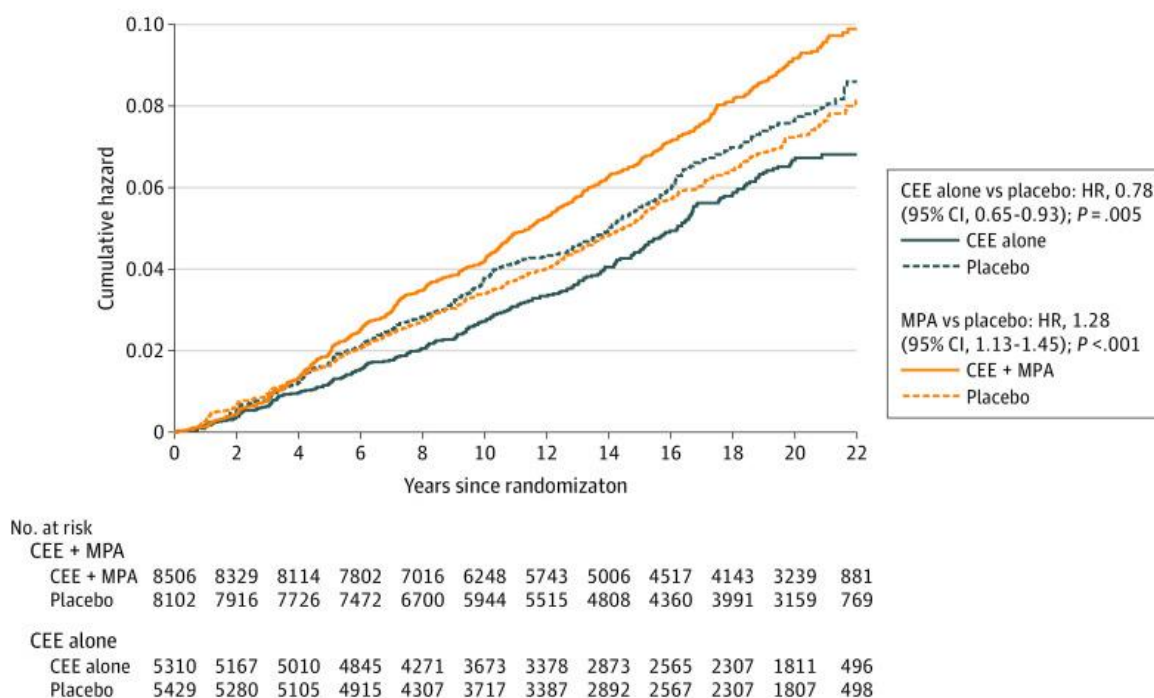
Os achados de ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos de coorte revelam uma relação significativa entre a terapia de reposição hormonal (TRH) e a incidência de câncer de mama. A literatura atual sugere que o uso isolado de estrogênio equino conjugado, como método de reposição hormonal, está associado a uma menor incidência de câncer de mama em comparação com outras formas de TRH. No entanto, a combinação desse estrogênio com medroxiprogesterona tem sido associada a um aumento na incidência de câncer de mama, evidenciando um risco potencialmente maior (**Gráfico 13.1**).

Além disso, no cenário pós-cancerígeno, a terapia de reposição hormonal com estrogênio,

quando empregada em conjunto com outros tratamentos cirúrgicos para pacientes com câncer de mama, pode ajudar a mitigar os efeitos adversos de uma menopausa induzida. Esta combinação pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes ao aliviar os sintomas relacionados à menopausa, como ondas de calor e secura vaginal, proporcionando um benefício adicional à

gestão dos sintomas pós-tratamento. No entanto, é fundamental que mais estudos e pesquisas sejam realizados para entender completamente a complexa relação entre a TRH e o câncer de mama, garantindo uma abordagem equilibrada e baseada em evidências para o uso da TRH em diferentes contextos clínicos.

Gráfico 13.1 Associação entre Terapia Hormonal Menopausal e o risco de Câncer de Mama Invasivo



Fonte: Rowan T. Chlebowski, MD, PhD1; Garnet L. Anderson, PhD2; Aaron K. Aragaki, MS2; *et al.* **Legenda:** Estimativas de Kaplan-Meier para a Associação da Terapia Hormonal Menopausal com Câncer de Mama Invasivo Durante o Acompanhamento Cumulativo.

CONCLUSÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH), dependendo do tipo de hormônio utilizado, pode atuar de formas distintas no contexto pré-cancerígeno e pós-cancerígeno. No cenário pré-cancerígeno, a TRH pode representar um fator de risco potencial para o desenvolvimento do câncer de mama, especialmente dependendo da combinação hormonal empregada. Alternativamente, em alguns casos, a TRH pode ter um

efeito protetor ou retardador, resultando em uma menor incidência de câncer.

No contexto pós-cancerígeno, a terapia hormonal com estrogênio possui um potencial significativo para auxiliar no tratamento do câncer de mama, principalmente ao aliviar sintomas e melhorar as condições clínicas das pacientes. No entanto, é crucial que se realizem mais estudos e pesquisas comparativas para fornecer uma compreensão mais precisa e completa sobre os efeitos e riscos associados à TRH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BURSTEIN, HJ.; TEMIN, S.; ANDERSON, H. *et al.* Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 32, n. 21, p. 2255-2269, 20 jul. 2014. American Society of Clinical Oncology (ASCO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.54.2258>.

CHLEBOWSKI, RT.; ANDERSON, GL.; ARAGAKI, AK *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *Jama*, [S.L.], v. 324, n. 4, p. 369, 28 jul. 2020. American Medical Association (AMA). DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9482>.

FANEYTE, IF; SCHRAMA, JG; PETERSE, JL; REMIJNSE, PL; RODENHUIS, S; VIJVER, MJ van de. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *British Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 406-412, fev. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6600749>.

FOURNIER, A.; BERRINO, F.; CLAVEL-CHAPELON, F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the e3n cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, [S.L.], v. 107, n. 1, p. 103-111, 27 fev. 2007. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>.

GABRIEL, CA.; TIGGES-CARDWELL, J.; STOPFER, J. *et al.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Familial Cancer*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 23-28, 29 ago. 2008. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-008-9208-6>.

HUBER, D.; SEITZ, S.; KAST, K *et al.* Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *Journal Of Cancer Research and Clinical Oncology*, [S.L.], v. 147, n. 7, p. 2035-2045, 22 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-021-03629-z>.

LOVE, RR. Adjuvant hormonal therapy in premenopausal women with operable breast cancer: not-so-peripheral perspectives. *Oncology (Williston Park)*, [S.L.], v. 24, n 4, p. 322-7, Apr 15. 2010. PMID: 20464842.

MARCHETTI, C.; IADAROLA, R.; PALAIA, I. *et al.* Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Menopause*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 763-768, jul. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/gme.000000000000126>.

O'DONNELL, RL.; CLEMENT, KM.; EDMONDSON, RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 32-41, fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/gco.0000000000000238>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20%C3%A9%20a%20segunda,de%20baixa%20e%20m%C3%A9dia%20renda>. Acesso em: 25 ago. 2024.

PIZOT, C.; BONIOL, M.; MULLIE, P. *et al.* Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*, [S.L.], v. 52, p. 138-154, jan. 2016. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.063>.

POGGIO, F.; MASTRO, L.; BRUZZONE, M. *et al.* Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, [S.L.], v. 191, n. 2, p. 269-275, 3 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-021-06436-9>.

PRENTICE, RL.; ARAGAKI, AK.; CHLEBOWSKI, RT. *et al.* Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age. *American Journal Of Epidemiology*, [S.L.], v. 190, n. 3, p. 365-375, 7 out. 2020. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwaa210>.

RANGER, TA.; BURCHARDT, J.; CLIFT, AK. *et al.* Hormone replacement therapy and cancer survival: a longitudinal cohort study. *British Medical Journal Open*, [S.L.], v. 11, n. 8, ago. 2021. BMJ. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046701>.

RIBEIRO, V. Câncer de mama: taxa de mortalidade aumenta 86,2% em 22 anos no Brasil; entenda os motivos. 2024. Disponível em: <https://www.estadao.com.br/saude/cancer-de-mama-taxa-de-mortalidade-aumenta-862-em-22-anos-no-brasil-entenda-os-motivos/>. Acesso em: 25 ago. 2024.

STAHLSCHMIDT, R.; FERRACINI, AC; SOUZA, CM. *et al.* Adherence and quality of life in women with breast cancer being treated with oral hormone therapy. *Supportive Care in Cancer*, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 3799-3804, 6 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04671-x>.

WITSCH, E.; SELA, M.; YARDEN, Y. Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 85-101, abr. 2010. American Physiological Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00045.2009>.

Capítulo 14

DIABETES MELLITUS TIPO 2: TRATAMENTOS ESTABELECIDOS E EMERGENTES

GABRIEL MATIAS DE SOUZA¹
HENRIQUE MAURÍCIO DA SILVEIRA¹
ISABELLE ASSIS DE FREITAS¹
NATHALI SANTOS ALMEIDA REIS¹
PEDRO EDUARDO VIANA¹
TÁRIKE LUCAS FLORES MENDES¹
KAREN DE JESUS OLIVEIRA²

¹Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

²Docente – Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Fluminense

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; Tratamento; Fármacos

INTRODUÇÃO

Diabetes é uma condição crônica de saúde desencadeada por inúmeros fatores genéticos (o que explica a sua forte distribuição familiar) e ambientais, como alimentação e estilo de vida (PADHI *et al.*, 2020). Dados do relatório mundial da Internacional Diabetes Federation apontaram, em 2020, que 9,3% dos adultos entre 20 e 79 anos viviam com diabetes, o equivalente a 463 milhões de pessoas, e que 1,1 milhões de crianças e adolescentes com menos de 20 anos vivem com diabetes mellitus 1 (DM1) (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

A *World Health Organization* (WHO) aponta o diabetes como uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e amputações de membro inferior. Afirma também que, em 2019, a diabetes e doença renal causada pela mesma foram responsáveis por 2 milhões de mortes no mundo, sendo que 1,5 milhões foram causadas diretamente por diabetes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). No contexto do Brasil, o diabetes atinge 10,2% da população brasileira, conforme dados da pesquisa Vigitel Brasil 2023 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), sendo, segundo o Ministério da Saúde, o 5º país do mundo com maior prevalência da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A Internacional Diabetes Federation alerta para uma crescente prevalência dessa doença, explicada pelo aumento de diabetes mellitus 2 (DM2) devido à progressiva urbanização. A vida urbana modifica radicalmente os hábitos de vida, como o alto consumo de calorias, alimentos processados e o sedentarismo, o que explica os crescentes níveis de sobrepeso, obesidade, hipertensão arterial, entre outros fatores

de risco ao desenvolvimento de DM2. Devido a essa relevância, a DM2 terá destaque neste capítulo, com abordagem de sua fisiopatologia e dos tratamentos farmacológicos para a doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada a partir de buscas nas bases de dados PubMed e Scielo. Para a busca, as seguintes palavras-chaves foram usadas: “*type 2 diabetes mellitus*”, “*epidemiology*”, “*prevalence*”, “*physiopathology*”, “*treatment*”, “*prevention*”. Além das buscas nas bases de dados citadas, buscamos informações nos sites do Ministério da Saúde, *World Health Organization* (WHO), Internacional Diabetes Federation, e em livros de referência na área de endocrinologia e metabologia. A pesquisa e a redação deste capítulo ocorreram de janeiro a agosto de 2024.

Os critérios de inclusão foram: artigos escritos no idioma inglês, publicados entre 2014 e 2024, que abordassem temas ligados ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2, incluindo artigos originais, ensaios clínicos, revisões narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises. Os critérios de exclusão foram: artigos não obtidos na íntegra, artigos que não abordassem as questões estudadas, aqueles que haviam sido publicados antes de 2014 e aqueles que não preenchessem os critérios de inclusão citados anteriormente.

Os resultados encontrados foram apresentados de forma descritiva, subdivididos em 2 tópicos principais: fisiopatologia e classes de fármacos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A DM2 é uma doença caracterizada pela resistência à insulina, depleção parcial na produção de insulina pelas células β -pancreáticas, e mudanças na liberação de incretinas no trato

gastrointestinal. Sua evolução é gradual e geralmente seu desenvolvimento está associado com a presença de fatores de risco, como a obesidade, resistência insulínica, síndrome metabólica e também fatores genéticos relacionados com a fisiologia pancreática (PADHI *et al.*, 2020).

A resistência à insulina tem como origem mais comum as alterações da dinâmica do tecido adiposo branco (TAB), encontradas em pacientes que apresentam excesso de ganho de peso e obesidade. Esses pacientes apresentam um tecido adiposo demarcado por um perfil inflamatório de baixo grau, porém de forma crônica e sistêmica, com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, em especial, TNF-alfa e IL-6 (ARTASENSI *et al.*, 2020). A maior adiposidade também influencia os níveis do hormônio adiponectina, responsável pela sensibilização celular à insulina e pela função anti-inflamatória, além de ser hipolipemiante, ao aumentar a capacidade de oxidação lipídica nos tecidos muscular e hepático. A adiponectina é diminuída por uma regulação intrínseca dos adipócitos quando o armazenamento lipídico é intensificado excessivamente, como no caso da obesidade (PRADA & SAAD, 2020).

O aumento de triglicerídeos associado com a menor capacidade para oxidá-los favorece o quadro de lipotoxicidade, caracterizado pelo armazenamento ectópico da gordura em outros tipos de tecidos corporais não especializados a esta função, de modo a ocasionar efeitos tóxicos a nível celular e, conseqüentemente, respostas inflamatórias, levando à interrupção da homeostase da célula. Como consequência, a lipotoxicidade e a inflamação causam anormalidades nas vias de sinalização da insulina e levam à resistência ao efeito do hormônio (PRADA & SAAD, 2020).

O quadro de hiperglicemia crônica decorrente da menor atividade biológica da insulina e gradativamente contribui para a falência das

células β -pancreáticas (ARTASENSI *et al.*, 2020). Esse dano, que também é proveniente dos altos níveis de ácidos graxos livres, é resultado do estresse do retículo endoplasmático que dispara vias de indução de apoptose e de respostas inflamatórias por meio da produção de IL-1 e geração de espécies reativas de oxigênio. Essas respostas locais no pâncreas são potencializadas pela elevada concentração circulante de TNF-alfa e IL-6 devido à hiperlipidemia. Todos esses fatores também influenciam na capacidade da célula β de hipertrofiar para responder à demanda de insulina, sem tal estratégia, mecanismos intracelulares podem tomar caminhos de resposta mais trágicos, como a apoptose. A morte celular das células β -pancreáticas favorece a depleção parcial dos níveis de insulina, enquanto as respostas inflamatórias se somam com aquelas advindas da lipotoxicidade, estabelecendo cada vez mais a DM2 no paciente (PRADA & ARTASENSI *et al.*, 2020).

Vale a pena ressaltar que a obesidade e a DM2 podem alterar a homeostase da microbiota intestinal e a secreção de incretinas, o que promove um sistema de retroalimentação positiva, tornando o estado do paciente ainda mais grave. A microbiota é essencial para a produção de estimuladores do metabolismo energético, além disso, na presença dessas doenças, o epitélio intestinal torna-se mais permeável, permitindo a passagem de componentes bacterianos como o lipopolissacarídeo (LPS) que também podem sinalizar um quadro inflamatório nas células β -pancreáticas pela ligação com receptores do tipo Toll 4 (TLR-4), e conseqüentemente, resistência insulínica (PRADA & SAAD, 2020). Por outro lado, as incretinas, nesses casos, encontram-se diminuídas, o que impacta diretamente a secreção de insulina, pois são responsáveis por quase 50% da sua liberação em períodos pós-prandiais, estimulando a proliferação das células produtoras e inibindo sua apoptose (PADHI *et al.*, 2020).

Classes de Fármacos

Secretagogos de Insulina

Retomando o contexto da fisiopatologia do DM2, a doença decorre, em parte, devido à deficiência das células β das ilhotas pancreáticas na produção adequada de insulina para superar a resistência ao hormônio. Uma vez que a secreção inadequada de insulina é um fator crítico na fisiopatologia do DM2, as estratégias terapêuticas devem não apenas envolver o desenvolvimento de secretagogos de insulina dependentes da glicose para evitar a hipoglicemia, mas também a identificação de agentes farmacológicos que protejam as células β contra a perda progressiva e inevitável da secreção de insulina. Portanto, um agente secretagogo de insulina ideal (ou combinação de fármacos) deve modular tanto as vias de ativação quanto às vias de amplificação da secreção de insulina, com a precaução de não estimular excessivamente a via de amplificação, a ponto de tornar o sinal de ativação incontrolável pela glicose, o que poderia resultar em uma secreção inadequada de insulina e, conseqüentemente, hipoglicemia. Mais importante ainda, a hierarquia natural entre essas vias não deve ser invertida farmacologicamente, pois isso acarretaria um risco inaceitavelmente elevado de hipoglicemia (SCHEEN, 2016; SU *et al.*, 2024).

Os principais secretagogos utilizados no tratamento do DM2 incluem uma variedade de agentes com diferentes mecanismos de ação, dentre eles: os bloqueadores de canais de K^+/ATP ; os agonistas dos receptores de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e de polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), os quais compõem terapias baseadas em incretinas e serão detalhados mais adiante; os ativadores de glicoquinase, os agonistas dos receptores de ácidos graxos livres (FFARs), e as imegliminas (SCHEEN, 2016).

Bloqueadores de Canal de K^+/ATP

Sulfonilureias

As sulfonilureias continuam sendo amplamente prescritas para estimular a secreção de insulina no tratamento do diabetes tipo 2, apesar de apresentarem desvantagens significativas, como um alto risco de hipoglicemia. Intervenções que melhoram a tolerância à glicose geralmente aumentam a sensibilidade das células β à glicose. No entanto, é importante destacar que as sulfonilureias não conseguem alterar o curso natural da disfunção das células β no diabetes tipo 2, funcionando, essencialmente, como sensibilizadores de glicose (SCHEEN, 2016; SU *et al.*, 2024).

As sulfonilureias exercem seu efeito ligando-se ao receptor de sulfonilureia nas células β , o que leva ao fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP ($K^+ ATP$), despolarizando a membrana celular, abrindo os canais de cálcio operados por voltagem e aumentando a concentração de cálcio intracelular. Esse processo ativa a maquinaria exocitótica que resulta na secreção de insulina (SCHEEN, 2016; HENQUIN, 2017).

Entretanto, há suspeitas de que esses secretagogos de insulina clássicos aceleram a exaustão das células β , o que pode explicar a perda mais rápida de um bom controle glicêmico quando comparado com agentes poupadores de insulina, como a metformina, ou sensibilizadores de insulina. As terapias baseadas em incretinas, especialmente os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (gliptinas), apresentam a vantagem de estimular a secreção de insulina de forma dependente da glicose, minimizando assim o risco de hipoglicemia e sem promover o aumento de peso. No entanto, a durabilidade do efeito hipoglicemiante pode ser questionável e as gliptinas podem ser usadas em combinação com outros

compostos, incluindo sulfonilureias, para manter ou otimizar o controle glicêmico a longo prazo (SCHEEN, 2016).

Devido ao seu mecanismo de ação independente da glicose, as sulfonilureias apresentam alto risco de hipoglicemia, além de eventos cardiovasculares. Além disso, a potente atividade redutora da glicose observada inicialmente com as sulfonilureias tende a diminuir ao longo do tempo, levando a uma deterioração metabólica progressiva (SCHEEN, 2016; SU *et al.*, 2024).

Meglitinidas

As meglitinidas são fármacos que possuem praticamente o mesmo mecanismo de ação das sulfonilurêias, atuando nos canais K^+/ATP . No entanto, possui características farmacocinéticas melhoradas, como rápida absorção e eliminação. Ao direcionar especificamente a liberação de insulina na fase inicial após as refeições, em comparação com as sulfonilureias clássicas, as meglitinidas controlam melhor a hiperglicemia pós-prandial, reduzindo assim o risco de hipoglicemia tardia. Os dois agentes hipoglicemiantes mais clássicos da família das meglitinidas são a repaglinida e a nateglinida (SCHEEN, 2016).

Ativadores de Glicoquinase

A glicoquinase (GK) desempenha um papel crucial na regulação da glicose no organismo, catalisando a fosforilação da glicose livre após sua entrada nas células, especialmente nas células β pancreáticas e nos hepatócitos. Devido ao seu alto valor de K_m , a GK pode responder rapidamente a aumentos na concentração de glicose no plasma. Nas células β , a GK é o passo limitante para o metabolismo da glicose e, conseqüentemente, para a secreção de insulina dependente da glicose. No fígado, uma forma diferente de GK responde ao aumento dos níveis de glicose, promovendo a síntese de glicogênio

e inibindo a produção hepática de glicose (SCHEEN, 2016).

Pequenas moléculas chamadas ativadores da GK se ligam a um sítio alostérico de ativação da enzima GK. Ao aumentar a afinidade pela glicose e a velocidade máxima da GK, esses ativadores promovem a secreção de insulina estimulada pela glicose em ilhotas pancreáticas isoladas. Além disso, os ativadores da GK demonstraram estimular a proliferação das células β . Em vários modelos de roedores com DM2, os ativadores da GK aumentaram a captação hepática de glicose e melhoraram os testes de tolerância à glicose (SCHEEN, 2016).

No entanto, apesar da lógica atrativa e da eficácia promissora, muitos candidatos iniciais foram descontinuados devido a três razões principais: um aumento no risco de hipoglicemia, uma falta de durabilidade na redução da glicose e/ou ocorrência de efeitos adversos como indução de esteatose hepática, hipertrigliceridemia e aumento da pressão arterial. Conclui-se, portanto, que ativadores da GK mais seletivos para os hepatócitos que não afetem a secreção de insulina pelas células β com conseqüente hipoglicemia, podem ser uma abordagem potencialmente mais segura para o tratamento do DM2 (SCHEEN, 2016).

Agonistas de receptor de Ácidos Graxos Livres

Os ácidos graxos livres não são apenas nutrientes essenciais, mas também atuam como moléculas de sinalização que regulam diversas funções biológicas. Estudos experimentais e clínicos recentes revelaram que os ácidos graxos livres ativam receptores acoplados à proteína G, denominados FFAR1 ou GPR40. Estes receptores são expressos em tecidos como o pâncreas e intestino, onde estimulam a secreção de insulina e incretinas (ARORA *et al.*, 2021). No entanto, eles também apresentam algumas limitações, e a segurança hepática pode ser uma

preocupação (SCHEEN, 2016; ARORA *et al.*, 2021).

Estudos recentes demonstraram que a administração de agonistas seletivos dos FFAR1 melhora o metabolismo da glicose, abrindo caminho para novas terapias (WANG *et al.*, 2023). Alguns agonistas seletivos dos FFAR, como o fasiglifam (TAK-875) mostram eficácia na promoção da secreção de insulina em estudos clínicos, de forma dependente da concentração de glicose, levando à redução dos níveis de glicose no sangue. No entanto, é importante continuar a avaliar a segurança e a eficácia desses agonistas para o desenvolvimento de tratamentos antidiabéticos mais eficazes e seguros (SCHEEN, 2016; ARORA *et al.*, 2021).

Imeglimina

A imeglimina, um membro da classe de agentes antidiabéticos orais conhecidos como gliminas, emergiu como um composto secretor de insulina avançado com resultados promissores recentes. Seu mecanismo de ação único visa a bioenergética das mitocôndrias, melhorando assim a função mitocondrial, o que poderia beneficiar não apenas a ação da insulina, mas também a secreção de insulina dependente da glicose (SCHEEN, 2016; SINGH *et al.*, 2023).

Estudos pré-clínicos laboratoriais indicam que a imeglimina tem potencial para impactar três componentes fisiopatológicos principais do DM2: deficiência na captação de glicose pelo tecido muscular, aumento da produção hepática de glicose devido a uma elevada gliconeogênese hepática, e aumento da apoptose das células β (SCHEEN, 2016; SINGH *et al.*, 2023).

Além disso, a imeglimina demonstra capacidade de proteger as células β contra morte induzida pelo estresse oxidativo. Isso porque aumenta a capacidade mitocondrial para oxidar ácidos graxos, enquanto previne a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) (HALLAKOU-BOZEC *et al.*, 2021).

Biguanidas

Utilizadas clinicamente desde a década de 1950, as biguanidas consistem em duas moléculas acopladas de galegina - um produto natural da planta *Galega officinalis* (RENA *et al.*, 2017). Incluídas nessa classe estão a buformina, a fenformina e a metformina, sendo esta última a única biguanida em uso clínico atualmente, uma vez que as demais deixaram de ser comercializadas na maioria dos países por estarem associadas a episódios de acidose láctica (PADHI *et al.*, 2020).

A metformina foi introduzida na Europa em 1957 (WHITE, 2014) e nos Estados Unidos em 1995. É o primeiro fármaco sensibilizador de insulina e, apesar dos estudos relacionados a ela serem realizados desde a década de 1920, seus mecanismos de ação ainda permanecem em debate (RENA *et al.*, 2017).

A principal ação da metformina é a nível hepático, diminuindo a produção de glicose pela via gliconeogênica. A hipótese mais aceita para esse processo se baseia no maior acúmulo de metformina nas mitocôndrias em relação ao meio extracelular (cerca de 1000 vezes mais), o que culmina no bloqueio do Complexo I da cadeia respiratória, impedindo a produção de ATP e, dessa forma, decai o fornecimento de energia para a gliconeogênese. Além disso, mudanças na relação NAD^+ : NADH também podem contribuir para a ação da metformina sobre esse processo do metabolismo da glicose. Essa depleção energética leva à ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que atua estimulando processos catabólicos, gerando ATP, e impedindo reações anabólicas, que consomem ATP. Neste contexto, além de inibir enzimas gliconeogênicas, a AMPK inibe a lipogênese e estimula a oxidação lipídica, reduzindo o acúmulo de gordura e aumentando a sensibilidade hepática à insulina. Para além do fígado, a metformina possui efeito considerável sobre o

intestino delgado. Esse fármaco potencializa o consumo de glicose nas células intestinais, o que reduz sua absorção, e estimula a secreção de GLP-1 (RENA *et al.*, 2017).

A partir dos mecanismos supracitados, a metformina ainda contribui para a estabilização do peso corporal, assim como podem contribuir para a redução do processo de adiposidade. Também, possui efeito anti-hipertriglicêmico e propriedades vasoprotetoras, além de baixo risco de hipoglicemia. Entretanto, seu uso a longo prazo está associado a casos de deficiência de vitamina B12 e é contraindicado em casos de doenças renais e hepáticas, insuficiências respiratória e cardíaca, hipoxemia, alcoolismo, histórico de acidose láctica, gravidez ou qualquer condição que diminua os níveis de oxigênio da circulação (PADHI *et al.*, 2020).

Sensibilizadores da Ação da Insulina

Os fármacos sensibilizadores de insulina são agonistas dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma, conhecidos como PPARs (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*), que se subdividem em três tipos: α , δ e γ . Esses receptores, quando ativados, regulam a expressão de genes responsáveis por controlar o metabolismo energético, além de contribuírem para a homeostase da glicose (PADHI *et al.*, 2020).

O PPAR α é encontrado no fígado, rins, miocárdio e endotélio vascular, tendo a função de aumentar o metabolismo lipídico (reduzindo a lipotoxicidade) e, conseqüentemente, elevar os níveis de HDL no plasma. Já o PPAR δ tem uma ampla distribuição nos tecidos e é capaz de influenciar o perfil inflamatório do macrófago, reduzindo a inflamação e a progressão da aterosclerose. Por fim, o PPAR γ é expresso no tecido adiposo, miócitos, células intestinais e leucócitos mononucleares, tendo como função regular a proliferação e diferenciação dos adipócitos,

além de estar especificamente associado à homeostase da glicose, de forma que, quando ativado por seus agonistas, estimula a captação de glicose pelo músculo estriado esquelético e inibe a gliconeogênese, fatores que contribuem no controle da glicemia (PADHI *et al.*, 2020; ARTASENSI *et al.*, 2020). Além disso, o PPAR γ aumenta o estoque de triglicerídeos no tecido adiposo e reduz o estoque lipídico no fígado e músculo estriado esquelético, melhorando, portanto, a sensibilidade à insulina (TAYLOR *et al.*, 2021).

Os agonistas de PPAR γ são genericamente denominados tiazolidinedionas (TZDs), sendo administrados por via oral. Sua primeira geração surgiu na década de 1990, tendo como representantes: pioglitazona, rosiglitazona e ciglitazona. Rapidamente identificaram-se efeitos colaterais indesejados com o uso desses fármacos, como edema macular e periférico, ganho de peso, insuficiência cardíaca e, quando associados a outras drogas anti-diabéticas, provocavam redução da hemoglobina e aumento do risco de fratura óssea (PADHI *et al.*, 2020).

Recentemente, surgiu uma segunda geração de TZDs: os agonistas duplos de receptores PPAR α e γ , cuja ação combinada mostrou-se capaz de regular o metabolismo lipídico, melhorar a sensibilidade à insulina e controlar a inflamação, provocando menos efeitos colaterais que os seus antecessores e, portanto, substituindo-os. Muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar, ragaglitazar, naveglitazar e saroglitazar são exemplos de agonistas duplos de PPAR α / γ (PADHI *et al.*, 2020). Além disso, o saroglitazar é eficaz no combate à hipertrigliceridemia associada à DM2, reduzindo o risco de aterosclerose, além de melhorar a sensibilidade à insulina e a função da célula β -pancreática (JAIN *et al.*, 2019).

Apesar da comprovação de seus efeitos benéficos no tratamento da DM2, estudos mais re-

centes não indicam uma boa relação custo-benefício no uso dos TZDs devido aos efeitos colaterais. Contudo, novos fármacos têm sido testados, como a lobeglitazona, agonista de PPAR γ que se destacou na redução da albuminúria (consequência da lesão renal associada à DM2) quando comparada à pioglitazona (KIM *et al.*, 2021). Outro exemplo é o elafibranor, agonista duplo de PPAR δ/γ testado em pacientes com DM2 e esteatose hepática, que demonstrou efeito satisfatório na redução de hemoglobina glicada, glicemia em jejum, níveis de insulina e peptídeo C, além de diminuir os níveis de LDL e aumentar os de HDL no sangue (RATZIU *et al.*, 2016). Portanto, apesar do atual uso cauteloso dos agonistas de PPARs, novos estudos podem trazer destaque novamente a essa classe de fármacos.

Ademais, os TZDs, juntamente com a metformina, são os únicos fármacos atualmente disponíveis para tratar diretamente a resistência à insulina (PADHI *et al.*, 2020) e, portanto, sua relevância não deve ser negligenciada. Os TZDs não compõem a primeira linha no tratamento de DM2, mas seu uso pode ser combinado com outros fármacos quando um único agente farmacológico não é capaz de controlar a glicemia.

Inibidores da Alfa-Glicosidase

Sabemos que a hiperglicemia pós-prandial está altamente relacionada com o desenvolvimento de complicações microvasculares e o risco de doenças cardiovasculares. Dessa forma, através da inibição das enzimas responsáveis por garantir a absorção dos carboidratos, os inibidores da alfa-glicosidase podem garantir a redução da concentração plasmática da glicose após a alimentação. Como consequência direta, essa classe leva a redução da concentração sérica pós-prandial de insulina, como também, das grandes variações da concentração de glicose durante o dia (MAJETY *et al.*, 2023).

Entretanto, não são capazes de atuar na hiperglicemia em jejum e nem nas concentrações séricas de triglicerídeos. Os medicamentos mais comuns dessa classe são acarbose, miglitol e voglibose. Podem ser utilizados de maneira solo ou combinados com outras medicações para servir ao mesmo propósito (AKMAL *et al.*, 2024).

Entre seus benefícios, se encontra o aumento da expectativa de vida de pacientes com DM2 e a redução do risco cardiovascular, bem como, o atraso da ocorrência dessa condição em indivíduos no estágio da pré-diabetes. O mecanismo de ação dos inibidores da alfa-glicosidase é caracterizado pela inibição, através de competição, das enzimas responsáveis por converter os complexos de carboidratos não absorvíveis em absorvíveis. A acarbose é a medicação mais utilizada dentro dessa classe. Sua ação se dá através da inibição de enzimas como alfa-amilase, maltase, sucrase e dextrinase, sendo ainda mais efetiva na inibição da glicoamilase (AKMAL *et al.*, 2024).

Quando se trata de pesquisas voltadas para o tratamento da DM2 utilizando a voglibose, existem indicações de efeitos sensibilizadores de insulina e hipoglicemiantes, efeito sinérgico com outros agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureia) e aumento da liberação de GLP-1. Essa classe de medicamentos não possui efeitos colaterais de grande risco. As principais contra-indicações são pacientes com ou com risco de obstruções intestinais, condições que podem piorar com o aumento da formação de gases no intestino, cetoacidose diabética, doenças intestinais de caráter crônico, colite ulcerativa, doença de Crohn e hipersensibilidade a esse grupo de medicamentos (PADHI *et al.*, 2020).

Os inibidores da alfa-glicosidase não são correlacionados com nenhum efeito colateral grave, por isso, podem ser uma opção eficaz no tratamento da DM2 em pacientes com doenças renais, cardiorrespiratórias e hepáticas. Essas

condições geram maior risco de desenvolver acidose láctica, os tornando candidatos ruins para o tratamento combinado com metformina. Somado a isso, como não causam hipoglicemia podem ser utilizadas na substituição de sulfonilureias, responsáveis por estimular células β e induzir a produção de insulina, que comumente levam ao desenvolvimento desse quadro (AKMAL *et al.*, 2024).

Incretinas

Incretinas são um grupo de hormônios liberados pelo intestino em resposta à presença de carboidratos, lipídeos e aminoácidos intraluminais no período pós-prandial que, assim como a insulina e o glucagon, estão relacionados à homeostase da glicose. Entre as incretinas mais conhecidas estão o glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e o *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP). Este, descoberto na década de 70, inicialmente não chamou muito a atenção dos pesquisadores pelo seu baixo efeito insulínico em pacientes com DM2 a partir de administração exógena, ao contrário do GLP-1, que, tendo esses efeitos de administração publicados pela primeira vez em 1993, apresentou significativo efeito potencializador na secreção de insulina. Além disso, o GLP-1 atenua a secreção de glucagon, ao passo em que o GIP aumenta. Para além destes efeitos, o retardo no esvaziamento gástrico e reduções nos níveis plasmáticos de triacilgliceróis, colesterol total e LDL foram observados em pacientes a partir do tratamento de pacientes com DM2 a agonistas de GLP-1 exógenos (NAUCK & MULLER, 2023). Em indivíduos com DM2 ocorre redução da atividade ou dessensibilização dos receptores para incretinas no pâncreas, reduzindo a resposta pós-prandial para a secreção de insulina. Nestes pacientes, os dados acerca das variações nas concentrações circulantes das incretinas ainda são contraditórios, com estudos mostrando redução ou não alteração no período pós-

prandial (ARTASENSI *et al.*, 2020; LIU, 2024).

De modo geral, esses agentes promovem seus efeitos em relação à homeostase da glicose de forma dependente dessa molécula, o que confere uma vantagem significativa na redução do risco de hipoglicemia em comparação com os bloqueadores dos canais K^+/ATP , especialmente as sulfonilureias (SCHEEN, 2016).

Uma abordagem promissora nesse contexto diz respeito ao estímulo à liberação de GLP-1 pelo intestino. Os agonistas orais da secreção de GLP-1 estão atualmente sendo explorados em estudos experimentais e observações preliminares sugerem que alguns desses agonistas podem aumentar a liberação de GLP-1, com destaque para o receptor transmembranar de ácidos biliares TGR5. Além disso, o TGR5 é expresso nas células β -pancreáticas e sua ativação regula a secreção de insulina, o que sugere um mecanismo de ação adicional do TGR5 no controle da homeostase da glicose. No entanto, a ativação dessas proteínas na vesícula biliar e no cólon pode causar efeitos adversos graves. Estudos pré-clínicos em ratos mostraram que seu ativador WB403 promove a liberação de GLP-1, reduz a hiperglicemia e preserva a massa e função das células β -pancreáticas, sem causar efeitos adversos significativos na vesícula biliar. Se essas observações forem confirmadas em ensaios clínicos, este composto pode representar uma nova abordagem para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento do DM2 (SCHEEN, 2016; JIN *et al.*, 2024).

O aumento do número de células L intestinais, que produzem GLP-1, pode representar uma estratégia alternativa para melhorar as respostas à insulina e a tolerância à glicose. O bloqueio da via de sinalização Notch com o inibidor da gama-secretase dibenzazepina foi demonstrado em estudos utilizando sistemas de cultura de sistemas análogos à composição or-

gênica intestinal de ratos e humanos, aumentando o número de células L e a secreção de GLP-1 estimulada pela glicose (SCHEEN, 2016).

Os agonistas do receptor de GLP-1 injetáveis, como exenatida, liraglutida e lixisenatida, oferecem uma alternativa à terapia com insulina e, além disso, têm demonstrado ser muito eficazes e seguros quando combinados na terapia com esse hormônio. Nesse sentido, essa combinação mostra-se muito interessante em pacientes resistentes à insulina, os quais necessitam de doses elevadas desses fármacos e, por essa razão, observam significativo ganho de peso induzido pela insulina (SCHEEN, 2016). Vale ressaltar, também, que esse mimético de incretina pode ser recomendado em casos de intolerância ou contraindicação de metformina e pode ser associado a ela em pacientes que não atingirem os níveis ideais de HbA1C (hemoglobina glicada) em 3 meses apenas com a primeira linha de intervenção. Uma terapia tripla ainda pode ser considerada em pacientes com hiperglicemia sustentada, além de ser muito bem aceita em pacientes com obesidade, associando análogos de GLP-1, metformina e inibidores de SGLT-2 (PADHI *et al.*, 2020).

Além disso, destaca-se, nesse contexto, uma importante enzima, a dipeptidyl-peptidase (DPP-4), sendo essa a responsável pelo curto tempo de meia-vida do GLP-1 (cerca de 1-2 minutos). Dessa forma, fármacos inibidores da DPP-4, também conhecidos como gliptinas, promovem o aumento da concentração de GLP-1 e GIP. As gliptinas são amplamente utilizadas como agentes orais para redução da glicose em terapias duplas (particularmente em combinação com metformina), terapias triplas e até mesmo em combinação com insulina basal para o tratamento do DM2. As gliptinas representam uma alternativa valiosa às sulfonilureias quando a monoterapia com metformina não é eficaz, especialmente porque sua capacidade de

estimular a secreção de insulina dependente da glicose não aumenta o risco de hipoglicemia. Fármacos da família das gliptinas incluem a evogliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina (SCHEEN, 2016).

Cronologicamente, o primeiro fármaco dessa classe foi desenvolvido em 2005 - a exenatida. Nos anos seguintes, novos fármacos foram sintetizados, como a liraglutamina, lixisenatida, dulaglutida e semaglutida. Logo em 2006, os inibidores da enzima DPP-4 passaram a estar disponíveis para uso clínico (WHITE, 2014).

Recentemente, procurou-se potencializar os efeitos dos análogos de GLP-1, sobretudo, pela ausência de efeitos cardiovasculares e neurológicos. No entanto, o simples aumento de dose provocou efeitos secundários extremamente indesejáveis, como náuseas e vômitos (ARTASENSI *et al.*, 2020). Nesse sentido, apesar de inicialmente parecer contra intuitivo, tendo em vista o baixo potencial insulínico do GIP, surgiram como opções os co-agonistas ou agonistas duais de GIP e GLP-1 (GIP/GLP1-RA). A tirzepatida, fármaco representante desse grupo, apresentou melhor controle glicêmico e promoveu uma redução de peso ainda maior do que a administração exógena de agonistas seletivos de GLP-1 (NAUCK & MULLER, 2023). Além disso, conta com modificações em sua estrutura, a fim de mitigar a inativação pela DPP-4 e, consequentemente, reduzir a frequência de administração. Os co-agonistas de GLP-1 e glucagon também apresentaram resultados promissores em ensaios pré-clínicos, com os mesmos efeitos dos co-agonistas de GIP e GLP-1, mas seus efeitos a longo prazo carecem ainda de mais investigação (ARTASENSI *et al.*, 2020).

O retatrutide, um agonista triplo de GLP-1, GIP e glucagon, mostrou bons resultados clínicos no tratamento da obesidade e, indiretamente, apresenta potencial interesse no trata-

mento do diabetes tipo 2. Os resultados demonstram que o retatrutide levou a reduções significativas no peso corporal: em 24 semanas, as reduções variaram de -7,2% a -17,5%, conforme a dose, e em 48 semanas, de -8,7% a -24,2%, em comparação com -1,6% e -2,1% no grupo placebo. A frequência de reduções de peso de 5%, 10% e 15% ou mais foi muito maior nos grupos tratados com retatrutide do que no grupo placebo. Assim, o retatrutide demonstrou ser eficaz na redução substancial do peso corporal em adultos com obesidade, ampliando as possibilidades de tratamento para essa condição e DM2 (JASTREBOFF *et al.*, 2023).

Análogos da Amilina

A amilina é um polipeptídeo que consiste em uma cadeia de 37 aminoácidos, co-secretada e armazenada juntamente com a insulina nos grânulos citoplasmáticos das células β das ilhotas pancreáticas, respondendo de forma pulsátil ao estímulo da ingestão alimentar. Além de sua secreção primária pelas células β pancreáticas, vários outros tecidos também são conhecidos por produzir amilina, incluindo o estômago, os gânglios espinhais e o cérebro. Os receptores desse polipeptídeo estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, músculos, rins, fígado e células β pancreáticas, e apresentam semelhanças com o receptor de calcitonina, podendo, inclusive a amilina, ativar esse receptor. (ERŽEN *et al.*, 2024)

Essa substância é fundamental na regulação dos níveis de glicose no sangue. Ela age inibindo a liberação de glucagon após as refeições, reduz a produção de glicose pelo fígado, retarda o esvaziamento gástrico, reduz a secreção de enzimas pancreáticas. Adicionalmente, manifesta efeitos de saciedade no sistema nervoso central, o que resulta na diminuição da ingestão de alimentos e, consequentemente, na redução do peso corporal. Acredita-se também que, em

maiores quantidades na corrente sanguínea, esse hormônio polipeptídico influencia o sistema cardiovascular ao induzir vasodilatação, o que leva à redução da pressão arterial (ERŽEN *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar de seus efeitos fisiológicos benéficos, a amilina tem uma tendência a formar agregados rapidamente em soluções aquosas *in vitro* e a se depositar nas ilhotas pancreáticas *in vivo*, constituindo depósitos de amilóide com potencial citotóxico sobre essas células. Essa característica contribui, inclusive, para a patogênese do DM2. O principal representante dos análogos da amilina é a pramlintide, um hormônio sintético administrado por injeção subcutânea antes das refeições e excretado pelos rins. Estudos demonstram que este medicamento é recomendado como um adjuvante para pacientes em terapia com insulina, contribuindo para a redução dos níveis de HbA1c e glicemia (ERŽEN *et al.*, 2024).

Inibidores de SGLT2

Após extensivos estudos ao longo dos anos, foram identificadas seis principais proteínas pertencentes à família dos co-transportadores de sódio-glicose (SGLTs). Essas proteínas estão associadas ao transporte de glicose e outros açúcares, compartilhando a função básica de facilitar esse processo. No entanto, elas diferem em suas localizações celulares, estruturas e funções específicas (GAO *et al.*, 2017). O co-transportador de sódio-glicose tipo dois SGLT2 é caracterizado por sua atividade de transporte ativo dependente do gradiente de sódio. Essa proteína é expressa na membrana apical das células localizadas do segmento proximal S1 do túbulo renal e desempenham um papel crucial na reabsorção de glicose nesse segmento tubular (BAIGENT *et al.*, 2022). A partir dessa compreensão, pesquisas adicionais sobre esse transportador permitiram o surgimento de uma nova

classe terapêutica: os inibidores do SGLT2, destinados ao tratamento da DM2.

Os inibidores do SGLT2 são encarregados de suprimir a atividade dessa proteína, resultando na diminuição da reabsorção tubular de glicose pelos rins, levando à glicosúria e consequentemente redução da glicemia tanto em períodos de jejum quanto após as refeições, de maneira independente da ação da insulina (GAO *et al.*, 2017). A ação desses inibidores, como a canagliflozina, complementa o efeito de outras classes de fármacos hipoglicemiantes, permitindo sua utilização em terapias combinadas, inclusive em conjunto com a insulina. É importante ressaltar que esses medicamentos são contraindicados em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (MCGUIRE *et al.*, 2021).

Estudos significativos têm evidenciado que os inibidores de SGLT2 exercem um efeito protetor em relação à morbimortalidade por eventos cardiovasculares e proporcionam resultados renais benéficos para aqueles que os utilizam (BAIGENT *et al.*, 2022). Além disso, esses medicamentos promoveram uma redução nos níveis de HBA1c, no peso corporal e na pressão arterial desses indivíduos, independente do estado de diabetes (MCGUIRE *et al.*, 2021). Contudo, assim como outros fármacos, esses inibidores podem desencadear efeitos adversos. Os principais incluem balanopostites e vulvovaginites fúngicas, seguidas por infecções do trato urinário. Além disso, vale destacar a ocorrência rara de cetoacidose diabética como um efeito adverso potencial (BAIGENT *et al.*, 2022). Estudos significativos têm evidenciado que os inibidores de SGLT2 exercem um efeito protetor em relação à morbimortalidade por eventos cardiovasculares e proporcionam resultados renais benéficos para aqueles que os utilizam (BAIGENT *et al.*, 2022). Além disso, esses medicamentos promoveram uma redução nos níveis de

HBA1c, no peso corporal e na pressão arterial desses indivíduos, independente do estado de diabetes (MCGUIRE *et al.*, 2021). Contudo, assim como outros fármacos, esses inibidores podem desencadear efeitos adversos. Os principais incluem balanopostites e vulvovaginites fúngicas, seguidas por infecções do trato urinário. Além disso, vale destacar a ocorrência rara de cetoacidose diabética como um efeito adverso potencial (BAIGENT *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Mesmo com as diversas opções farmacológicas disponíveis no mercado, a metformina ainda se mantém como a primeira linha de tratamento para DM2, tornando o uso dos demais fármacos complementar ou substitutivo, no caso de baixa ou não responsividade ao tratamento. Isso revela que, embora a grande maioria dos pacientes seja tratada com o mesmo fármaco, é possível a adaptação individualizada da terapia. Vale ressaltar, também, como os miméticos de incretina vem ganhando espaço no tratamento de outras doenças, tais como a obesidade. Nesse sentido, os miméticos de incretina, com os agonistas duplos e, futuramente, triplos vem tendo sua utilização para além do diabetes.

Dada essa complexidade, a importância dos tratamentos para DM2 é indiscutível. Intervenções terapêuticas adequadas são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aumentando significativamente sua longevidade e promovendo seu bem-estar geral. É imperativo que a sociedade, os profissionais de saúde e os pacientes compreendam e deem prioridade ao tratamento eficiente da DM2, pois isso é essencial para garantir um futuro mais saudável para todos aqueles que convivem com essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKMAL, M *et al.* Alpha Glucosidase Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32496728
- ARORA, A *et al.* Free fatty acid receptor 1: a ray of hope in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Inflammopharmacology*. v. 29, p1625-1639, 2021. DOI: 10.1007/s10787-021-00879-8.
- ARTASENSI A *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. v.25, p.1987, 2020. DOI: 10.3390/molecules25081987.
- BAIGENT, C *et al.* Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*.; v. 400, p. 1788-1801, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- ERZEN, S *et al.* Amylin, Another Important Neuroendocrine Hormone for the Treatment of Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*.v.25, p. 1517, 2024. DOI: 10.3390/ijms25031517.
- GAO, X *et al.* Meta-analysis and critical review on the efficacy and safety of alpha-glucosidase inhibitors in Asian and non-Asian populations. *Journal of Diabetes Investigation*. v.9, p. 321-331, 2018. DOI: 10.1111/jdi.12711.
- HALLAKOU-BOZEC, S *et al.* Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. v. 23, p. 664-673, 2021. DOI: 10.1111/dom.14277.
- HENQUIN, JC. Misunderstandings and controversies about the insulin-secreting properties of antidiabetic sulfonylureas. *Biochimie*. v. 143, p. 3-9, 2017. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.07.002.
- INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes facts and figures. International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <<https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- JAIN, N *et al.* Effect of a Dual PPAR α/γ agonist on Insulin Sensitivity in Patients of Type 2 Diabetes with Hypertriglyceridemia- Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scientific Reports*. v. 9, art. 19017, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-55466-3
- JASTREBOFF, AM *et al.* Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *The New England Journal of Medicine*. v. 389, p. 514-526, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
- JIN, W *et al.* Update on the development of TGR5 agonists for human diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 271, art. 116462, 2024. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116462.
- KIM, KS *et al.* Comparative Efficacy of Lobeglitazone Versus Pioglitazone on Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*. v. 12, p. 171-181, 2021. DOI: 10.1007/s13300-020-00948-1.
- LIU, QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 15, art. 1431292, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431292.
- MAJETY, P *et al.* Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. v. 14, art. 1118848, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1118848.
- MCGUIRE, DK *et al.* Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. v. 6, p. 148-158, 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/view>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

NAUCK, MA; MULLER, TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*. v. 66, p. 1780-1795, 2023. DOI: 10.1007/s00125-023-05956-x.

PADHI, S *et al.* Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. v. 131, art. 110708, 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708.

PRADA, P.O; SAAD, MJA. Patogênese do Diabetes Melito Tipo 2. In: Vilar, L. Editor. *Endocrinologia Clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020.

RATZIU, V *et al.* Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. v.150, p. 1147-1159, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038. Erratum in: *Gastroenterology*. v. 152, p. 2084, 2017. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.017.

RENA, G *et al.* The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. v. 60, p. 1577-1585, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z.

SCHENN, AJ. Investigational insulin secretagogues for type 2 diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. v. 25, p. 405-422, 2016. DOI: 10.1517/13543784.2016.1152260.

SINGH, AK *et al.* Efficacy and safety of imeglimin in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. v. 17, art. 102710, 2023. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102710.

SU, J *et al.* Advances in small-molecule insulin secretagogues for diabetes treatment. *Biomed Pharmacother*. v. 178, art. 117179, 2024. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117179.

TAYLOR, SI *et al.* Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* v. 131, art. e142243, 2021. DOI: 10.1172/JCI142243.

WANG, B *et al.* Discovery of a structurally novel, potent, and once-weekly free fatty acid receptor 1 agonist for the treatment of diabetes. *European Journal of Medicinal Chemistry* v. 245, art. 114883, 2023. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114883.

WHITE, JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum*. v. 27, p. 82-86, 2014. DOI: 10.2337/diaspect.27.2.82.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes. World Health Organization, 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 2 ago. 2024.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição II

EDITORIA
PPASTEUR

Índice Remissivo

<i>Amenorreia</i>	86	<i>Esteroides Anabolizantes</i>	66, 71
<i>Anabolizantes</i>	7	<i>Exercício Físico</i>	54
<i>Aplicação na Pesquisa</i>	34	<i>Fármacos</i>	105
<i>Baixa Densidade Mineral Óssea</i>	86	<i>Gestação</i>	24
<i>Câncer de Mama</i>	100	<i>Hipertireoidismo</i>	24
<i>Clínica Médica</i>	47	<i>Manejo</i>	47
<i>Cortisol</i>	76	<i>Menopausa</i>	11
<i>Deficiência Energética Relativa no Esporte</i>	86	<i>Métodos Experimentais de Indução</i>	34
<i>Depressão</i>	76	<i>Obesidade</i>	81, 93
<i>Diabetes Mellitus</i>	34, 47	<i>Perda de Peso</i>	93
<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	105	<i>Saúde</i>	54
<i>Efeitos</i>	100	<i>Semaglutida</i>	93
<i>Efeitos Adversos</i>	11, 66, 71	<i>Terapia de Reposição Hormonal</i>	11, 100
<i>Efeitos Colaterais</i>	7	<i>Terapias Endócrinas</i>	81
<i>Eixo Hormonal Hipotálamo-Hipófise- Adrenal</i>	76	<i>Testosterona</i>	66, 71
<i>Endocrinologia</i>	54	<i>Tireoidopatias</i>	24
<i>Esteroides Anabólicos Androgênicos</i>	7	<i>Tratamento</i>	105
		<i>Tratamento da Obesidade</i>	81