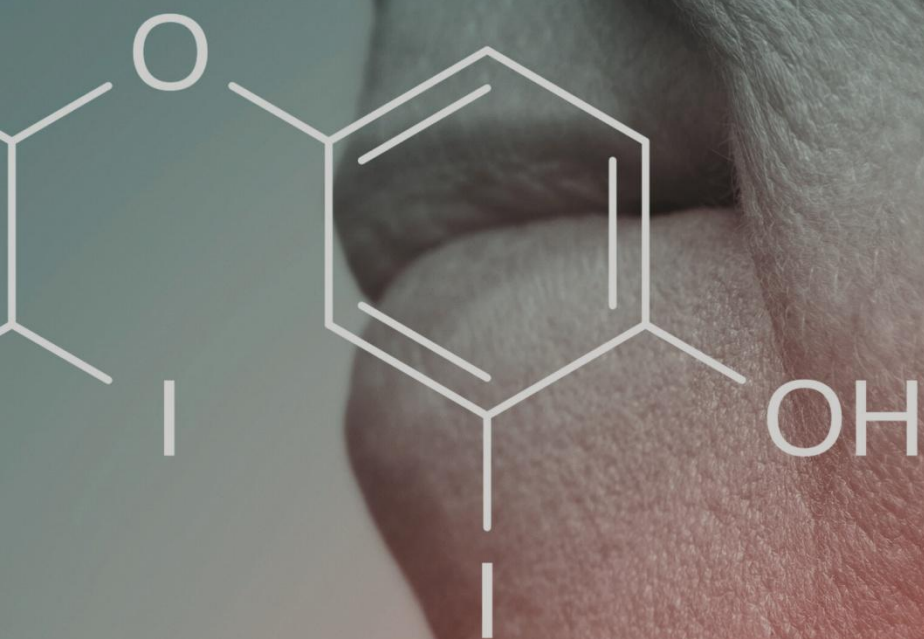




ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Etelma Vascão

Endocrinologia e Medicina Estética

O caminho para compreender as doenças metabólicas,
hormonais e autoimunes

Edição III

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Etelma Vascão



2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

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

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

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

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

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

Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)

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

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

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)

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

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

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

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

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

Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia/ FREITAS, G.B.L - Irati: Pasteur,
2024.
1 livro digital; 87 p.; ed. III; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-178-2
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-178-2>
1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia 4. Tratamento Farmacológico
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

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 III

Sumário

Capítulo 1	
MANEJO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE	1
Capítulo 2	
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MORTALIDADE POR NEOPLASIA DE TIREOIDE	8
Capítulo 3	
A IMPORTÂNCIA DA CERTIFICAÇÃO NGSP NO USO PRECISO DA HBA1C NO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS	13
Capítulo 4	
USO DA SEMAGLUTIDA, TIRZEPATIDA E LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE	23
Capítulo 5	
A INFLUÊNCIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	29
Capítulo 6	
ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: DA PATOGÊNESE ÀS NOVAS TERAPIAS	34
Capítulo 7	
COMPARAÇÃO DOS MEDICAMENTOS SAXENDA, OZEMPIC E MOUNJARO NA PERDA DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE	40
Capítulo 8	
HIPOPITUITARISMO SECUNDÁRIO À SÍNDROME DE SHEEHAN: CONDUTAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS.....	50
Capítulo 9	
TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL MAIS COMUNS NA CLÍNICA	58
Capítulo 10	
ANÁLISE DO USO CRÔNICO DE ANABOLIZANTES E SUAS REPERCUSSÕES ÓSSEAS	72
Capítulo 11	
A INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NO DIABETES MELLITUS	77

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 1

MANEJO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE

TÚLIO MARTINS FREITAS¹
FREDERICO LUCAS DE OLIVEIRA MOTA¹
ABILAIL PAULA PINHEIRO¹
MARIA GABRIELLA DE MIRANDA BRETAS¹

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Palavras-chave: Obesidade; Tratamento; Farmacoterapia

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.1

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo de tecido gorduroso no corpo. Tal patologia é responsável por acarretar prejuízos à saúde e possui etiologia multifatorial, com interação entre fatores genéticos, ambientais, psicossociais, nutricionais e metabólicos (SBP, 2019; RANG *et al.*, 2020). O excesso de peso é resultado do desequilíbrio da ingestão energética (dieta) e do gasto total de energia, influenciado pelas atividades físicas (OMS, 2021). Por conseguinte, seu tratamento deve ser realizado em diversas esferas, de forma multidisciplinar, a fim de abranger todos os fatores, incluindo os determinantes sociais de saúde envolvidos no desenvolvimento e manutenção da obesidade (OMS, 2021).

A obesidade se associa aos fatores de risco de eventos cardiovasculares, diabetes, doenças músculo-esqueléticas e neoplasia. Além disso, ela é capaz de gerar um estado inflamatório que desencadeia manifestações endócrinas que acometem múltiplos sistemas (BRASIL, 2019). O Índice de Massa Corporal (IMC), que é o quociente entre peso corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros, é a ferramenta mais usada para classificar o nível de obesidade (OMS, 2021). Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2019, 19,8% da população brasileira tem obesidade, definida como IMC maior ou igual a 30 kg/m² (BRASIL, 2020).

A atividade física é parte fundamental na abordagem do indivíduo obeso, que ao exercitar-se regularmente está utilizando de efeitos metabólicos diretos e indiretos que resultam em perda de peso e manutenção após abordagem terapêutica da obesidade (BRASIL, 2020). Dados do VIGITEL de 2019, apontam que

44,8% dos brasileiros de 18 anos ou mais, não atendem às recomendações da OMS para atividade física (BRASIL, 2020).

A cirurgia bariátrica ou cirurgia metabólica é tratamento considerado em casos graves, seja pelo nível elevado do IMC ou presença de comorbidades, após falha no tratamento clínico. Entretanto, muitos pacientes são relutantes às práticas cirúrgicas, além desse tratamento apresentar riscos e particularidades que necessitam de abordagem especializada. A farmacoterapia é uma ferramenta importante na abordagem da obesidade por elevar eficácia e efetividade na aderência ao tratamento clínico e manutenção do peso (SHI *et al.*, 2022).

A terapia farmacológica se destina aos pacientes com IMC acima de 30 kg/m², ou IMC entre 25-29,9 kg/m² associado a comorbidades, e ainda aqueles que não alcançaram perda mínima de 5% do peso em até 6 meses contínuos através da abordagem por modificações comportamentais (ABESO, 2016). Perdas de 5 a 10% de peso reduzem o impacto dos fatores de risco associados à obesidade, e quando mais de 15%, observa-se redução da morbimortalidade (AASETH *et al.*, 2021; LAZZARONI *et al.*, 2021).

Nesse sentido, o objetivo deste estudo é analisar eficácia, indicações e contra indicações dos fármacos usados para tratamento de obesidade e manutenção de peso, com foco nas classes aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Para isso, a escolha foi revisar a literatura científica, visando esclarecer dúvidas sobre o assunto e auxiliar na tomada de decisões na abordagem terapêutica dessa doença.

MÉTODO

Se trata de uma revisão bibliográfica, realizada no período de 02/2024-06/2024, utilizando os descritores MeSH “(“Obesity”) AND

("Drug Therapy" OR "Obesity Management") AND ("efficacy" OR "adherence" OR "comparative effectiveness" OR "Weight Loss") NOT ("Diet" OR "Exercise")". Foram encontrados 6.269 artigos em inglês, na plataforma Pubmed. Utilizamos um primeiro filtro temporal reduzindo a busca para artigos publicados a partir de 2020, chegando em 1.981 artigos, e então adicionando um segundo filtro selecionando apenas trabalhos do tipo Revisão Sistemática, com ou sem Meta-Análise, chegando a 219 artigos. Após a utilização de um terceiro filtro (análise dos títulos e resumo) chegamos ao número de 23 artigos, dos quais 13 foram utilizados. Foram utilizadas as plataformas Portal Capes e Scielo para facilitar o acesso à literatura cinzenta, adicionando então 11 trabalhos, somando 24 artigos ao final. Além disso, foram incluídos os protocolos, manuais e diretrizes do Ministério da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil existem 5 principais medicamentos aprovados pela (ANVISA), para controle de peso: Orlistat, Sibutramina, Liraglutida, Semaglutida e a associação de Bupropiona e Naltrexona (BRASIL, 2020).

Atualmente, temos fármacos que atuam em diferentes sítios envolvidos na gênese da doença sendo, ação a nível central suprimindo o apetite, a nível intestinal inibindo enzimas envolvidas no metabolismo lipídico ou fármacos que agem em vias endócrinas relacionadas a saciedade (Peptídeo Semelhante ao Glucagon, Colecistocinina, Polipeptídeo insulínico dependente, Peptídeo YY, entre outros) (RANG *et al.*, 2020).

A resistência à insulina é comumente observada em pessoas obesas. Algumas das farmacoterapias tem ação efetiva direta na melhora na

resistência à insulina, como por exemplo os inibidores de lipase (Orlistat) e os análogos hormonais de Peptídeo 1 Semelhante ao glucagon (GLP-1), como por exemplo: liraglutida e a semaglutida. Os fármacos com atuação na inibição do apetite a nível central, como por exemplo a sibutramina e a bupropiona, não apresentam essa ação (TONG *et al.*, 2022).

Semaglutida

A semaglutida é um análogo do agonista do GLP-1. Sendo assim, estimula a secreção de insulina pelo pâncreas, inibe a liberação de glucagon, reduzindo o esvaziamento gástrico. Sua ação a nível de sistema nervoso central (SNC), principalmente a nível do hipotálamo, modula a saciedade, o que diminui a ingestão de calorias (ROOMY *et al.*, 2024; BLUNDELL *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2020). Sua via de administração é injetável subcutânea, com posologia de doses semanais.

Em Wilding *et al.* (2021) um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), duplo cego, controlado com placebo, em 1961 adultos, com IMC acima de 30 kg/m², durante 68 semanas, foi demonstrado que os participantes em uso do medicamento apresentaram uma perda de peso média de 14,9% (-15,3 kg) do peso corporal inicial, em comparação com uma perda de 2,4% (-2,6 kg) observada no grupo placebo. Outros efeitos encontrados com o uso da semaglutida foram a melhora da resistência à insulina, redução da pressão arterial, e dos níveis de glicemia (TONG *et al.*, 2022).

A semaglutida é indicada como adjuvante do aumento atividade física e uma dieta hipocalórica no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2 (DM2). É recomendada para pacientes com um IMC de 30 kg/m² ou superior, ou para aqueles com um IMC de 27 kg/m² ou superior com comorbidades relacionadas ao peso, como hipertensão ou dislipidemia. Além

disso, é utilizada para melhorar o controle glicêmico em adultos com DM2 (WILDING *et al.*, 2021; RUBINO *et al.*, 2021).

Os efeitos colaterais mais comuns desse fármaco são: náuseas, vômitos, diarreia, constipação e hipoglicemia (BLUNDELL *et al.*, 2017).

Orlistat

O orlistat atua inibindo irreversivelmente as lipases gástricas e pancreáticas, impedindo a degradação das moléculas de gordura e reduz em 30% a absorção enteral de lipídios, aumentando a eliminação fecal desse conteúdo (RANG *et al.*, 2020).

O uso do orlistat mostrou ser capaz de reduzir de forma significativa os fatores de risco cardiovasculares gerados pela obesidade, como a hipertensão arterial e os níveis de colesterol LDL. (SHI *et al.*, 2022). Em doses de 120 mg 3x ao dia, durante 12 meses, teve resultados de redução de peso de 8%, comparado aos 5% do placebo. Tais resultados foram ainda mais significativos quando em associação a dietas de baixa ingestão de gordura, e nesses casos, recomenda-se a suplementação de vitaminas lipossolúveis, como por exemplo a vitamina D3 (AASETH *et al.*, 2021).

Em uma revisão guarda-chuva, de revisões sistemáticas, analisando o uso do orlistat, obteve diferentes taxas de significância, relacionadas às doses empregadas. Nos estudos, com dosagens iguais ou acima de 360 mg/dia, os pacientes evoluíram com perdas significativas de peso, independente da duração do acompanhamento. Entretanto, em outra revisão sistemática, fazendo uso de doses abaixo de 180 mg/dia, não relatou reduções estatisticamente significativas de perda de peso comparada ao placebo (KHALIL *et al.*, 2020). Os principais efeitos adversos do orlistat observados foram: esteatorreia, flatulência, defecação frequente e

incontinência fecal (KANTOWSKI *et al.*, 2024). Orlistat é contra-indicado em problemas gastrointestinais, ano-rexia, gravidez e deficiência de vitaminas, principalmente as lipossolúveis (KHALIL *et al.*, 2020).

Sibutramina

A Sibutramina atua inibindo a captura de 5-HT e de Norepinefrina em locais que regulam a ingestão alimentar no hipotálamo. Este fármaco tem a capacidade de aumentar a saciedade, e relata-se que produz redução dos triglicerídeos plasmáticos e das lipoproteínas com densidade muito baixa (RANG *et al.*, 2020).

Em estudos de meta-análise, esse fármaco se mostrou eficaz quando utilizado em combinação a modificações do estilo de vida em pessoas obesas, sendo, mais eficaz para a perda de peso que o placebo (MORSALI *et al.*, 2023). Em estudos clínicos de intervalo de 44 a 54 semanas, a porcentagem de pacientes que atingiu a meta de perda de peso maior ou igual a 5% entre os participantes, foi o dobro no grupo em uso da sibutramina, quando comparada ao grupo placebo. A porcentagem que ultrapassou perdas maiores a 10% do peso inicial, foram três vezes maiores no grupo da sibutramina (ABESO, 2016). A proporção de pacientes que superaram perdas de peso acima de 5%, foi de 22-38% dos pacientes em uso da farmacoterapia, em 3 meses, e em 6 meses, as variabilidades dos estudos variam de 14-51% dos pacientes (HENDERSON *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos da sibutramina são: aumento na pressão arterial, boca seca, fibrilação atrial, taquicardia, náuseas, insônia, aumento do risco de eventos cardiovasculares, entre outros. Tais efeitos findam após a retirada do medicamento (MORSALI *et al.*, 2023; BRASIL, 2020).

Pesquisas indicam o efeito positivo da Sibutramina quando relacionada aos transtor-

nos alimentares, principalmente quando se trata de alterações de compulsão alimentar (PRUCCOLI *et al.*, 2024). Está contra-indicada em pacientes com diabetes associados a fatores de risco cardiovascular, situações de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares (ABESO, 2016).

Liraglutida

A liraglutida é um agonista do GLP-1, administrado de forma injetável 1x ao dia. O fármaco apresenta 97% de homologia ao GLP-1 humano, usado tanto para o tratamento da obesidade quanto para o manejo de diabetes. Pacientes em uso concomitante de insulina, devem-se atentar ao risco de hipoglicemia (WANG *et al.*, 2023).

A liraglutida demonstra reduções significativas no peso quando comparadas ao placebo em 6 meses a 2 anos de acompanhamento, independente da dose. Dosagens 1,2 mg demonstrou diferença média de peso de -1,31 kg, e quando avaliado 1,8 mg, mostrou diferenças de -1,7 Kg, em comparação ao placebo (KHALIL *et al.*, 2020).

Em revisão sistemática, a diferença média de peso com uso diário de liraglutida 3,0 mg foi de -4,65 Kg, quando comparado ao placebo. O intervalo de acompanhamento de tais estudos foi de 12 a 72 semanas, com uma mediana em 24 semanas (MA *et al.*, 2023). A perda média de peso após 1 ano, com essa dosagem, foi de aproximadamente 9,2 kg nos pacientes que relataram efeitos adversos de náuseas e vômitos, e de 6,3 Kg de média, nos participantes sem efeitos adversos. Tal fato, leva a possibilidade da perda de peso também estar diretamente relacionada aos episódios de náuseas e vômitos (WANG *et al.*, 2023).

Os efeitos colaterais mais comuns dessa classe, são os eventos gastrointestinais, que são

proporcionais à dose administrada. Os eventos mais observados foram: náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Tais eventos ocorrem principalmente no início e durante o escalonamento das doses (ALKHEZ *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Com base na revisão bibliográfica realizada sobre os medicamentos utilizados para tratamento da obesidade, podemos concluir que esses fármacos desempenham um papel fundamental na perda de peso, contribuindo significativamente para o controle ponderal, prevenção de complicações e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é crucial considerar os potenciais efeitos adversos, como alterações cardiovasculares, gastrointestinais e metabólicas, assim como as interações com outros medicamentos, ao prescrever essas drogas.

Entende-se que a abordagem não medicamentosa, com ênfase em mudanças no estilo de vida, alimentação saudável e prática regular de atividade física, são fundamentais para o controle da doença e tem impacto significativo na prevenção e no manejo da obesidade e doenças associadas.

Diante disso, a prescrição de medicamentos para controle de peso deve ser feita de forma criteriosa, considerando não apenas a eficácia e as indicações terapêuticas, mas também as particularidades de cada paciente, a fim de garantir um tratamento personalizado e eficaz. A contínua pesquisa e análise sobre esses fármacos são essenciais para aprimorar a prática clínica, proporcionando melhores resultados no controle da obesidade e na promoção da saúde dos indivíduos afetados por essa condição crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASETH J, *et al.* Diets and drugs for weight loss and health in obesity - An update. *Biomed Pharmacother*, v.140, Agosto de 2021. DOI:10.1016/j.biopha.2021.111789.

ALKHEZI OS, *et al.* Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity Reviews*, v. 24, Dezembro de 2022. DOI: 10.1111/obr.13543.

APOVIAN CM, *et al.* A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity*, v. 21, n. 5, p. 935-943, 2013. DOI:10.1002/oby.20309.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2024.

BERSOUX, S. *et al.* Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleveland Clinic journal of medicine*, v. 84, n. 12, p. 951-958, 2017. DOI:10.3949/ccjm.84a.16094.

BILLES S, *et al.* Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological research*, v. 84, p. 1-11, 2014. DOI:10.1016/j.phrs.2014.04.004.

BLUNDELL, J. *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 19, n. 9, p. 1242-1251, 2017. DOI: 10.1111/dom.12932.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Obesidade em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf. Acesso em: 12 de maio de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Material teórico para suporte ao manejo da obesidade no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/material_teorico_suporte_manejo_obesidade_sus.pdf. Acesso em: 12 de maio de 2024.

BRASIL. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. p. 137. Acesso em: 27 de abril de 2024.

GREENWAY, FL. *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 376, n. 9741, p. 595-605, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60888-4.

HENDERSON K., *et al.* Effectiveness and safety of drugs for obesity. *BMJ*. 2024. DOI:10.1136/bmj-2022-072686.

HOLLANDER, P *et al.* Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 36, n. 12, p. 4022-4029, 2013. DOI:10.2337/dc13-0234.

KANTOWSKI T, *et al.* Obesity management: sex-specific considerations. *Arch Gynecol Obstet*, v. 309 p. 1745-1752, Fevereiro de 2024. DOI:10.1007/s00404-023-07367-0.

KHALIL, H., *et al.* Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 54, 2020. Doi:10.1177/1060028019898912.

LAZZARONI, E., *et al.* Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*, v. 171, Julho de 2021. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105782.

MA, H., *et al.* Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, Março de 2023. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061807.

MERCER, S.L. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on contrave. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 2, n. 9, p. 484-486, 2011. DOI:10.1021/cn200076y.

MORSALI, M., *et al.* Pharmaceutical Therapies for the Treatment of Obesity: A Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, v. 45 p. 671-678, de 2023. DOI:10.1016/j.clinthera.2023.06.003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesidade e excesso de peso: fatores-chave, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Worldwide%20obesity%20has%20nearly%20tripled,%2C%20and%2013%25%20were%20obese>. Acesso em: 13 de maio de 2024.

PRUCCOLI, J., *et al.* The involvement of the adrenergic system in feeding and eating disorders. A systematic review. *World Journal of Biological Psychiatry*, p. 1-15, Janeiro de 2024. DOI:10.1080/15622975.2023.2245458.

RANG, H.P. *et al.* *Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 808, 2020.

ROOMY, MA. *et al.* Therapeutic advances in obesity management: an overview of the therapeutic interventions. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, 2024. DOI:10.3389/fendo.2024.1364503.

RUBINO, D. *et al.* Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *Jama*, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2024.1364503.

SHERMAN, MM.; UNGUREANU, S.; REY, JA. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 41, n. 3, p. 164, 2016.

SHI, Q., *et al.* Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, v. 399 p. 259-269, 2022. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01640-8.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Manual de Obesidade Infantil e Adolescente. 3ª ed. Rio de Janeiro: SBP, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Manual_de_Obesidade_-_3a_Ed_web_compressed.pdf. Acesso em: 20 de maio de 2024.

TONG, Y., *et al.* Obesity and insulin resistance: Pathophysiology and treatment. *Drug Discov Today*. v. 27 p. 822-830, 2022. DOI:10.1016/j.drudis.2021.11.001.

WANG, JY. *et al.* GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, Fevereiro de 2023. DOI:10.3389/fendo.2023.1085799.

WILDING, JPH *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2032183.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 2

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MORTALIDADE POR NEOPLASIA DE TIREOIDE

MARINA MACEDO DOS SANTOS¹
CASSIANA KONIG DE LIMA¹
ANA CAROLINA STRADOLINI VOLKMER¹
CAROLINA GALARZA VARGAS¹
KLAUS FRUSTOCKL¹

¹Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil

Palavras-chave: Tireoide; Neoplasia; Mortalidade

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.2

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O carcinoma de tireoide é uma neoplasia que apresenta uma prevalência até três vezes maior em mulheres do que em homens, tipicamente afetando indivíduos entre 20 e 55 anos de idade (GBCP, 2023). Como primeiro sinal, frequentemente se manifesta como um nódulo tireoidiano assintomático, evoluindo para crescimento que pode metastizar via circulação linfática, para os linfonodos cervicais, ou via circulação sanguínea, para os pulmões e ossos. Os tipos histológicos incluem o carcinoma papilífero, predominante em 70% a 80% dos casos, até o raro carcinoma anaplásico, que representa cerca de 2% dos diagnósticos. Outras variantes incluem o carcinoma medular, carcinoma folicular, linfomas e sarcomas de tireoide (BRAUNSTEIN, 2024). Recentemente, os avanços no diagnóstico têm revolucionado o manejo das neoplasias de tireoide. A introdução de novas opções diagnósticas, têm sido cruciais na redução de biópsia desnecessárias, enquanto alternativas terapêuticas menos invasivas, como vigilância ativa e procedimentos minimamente invasivos, têm sido implementados, marcando uma nova era no tratamento dessa condição (OLIVEIRA & SILVA, 2003).

O objetivo deste estudo foi avaliar o contexto epidemiológico da mortalidade por câncer de tireoide em brasileiros na última década.

MÉTODO

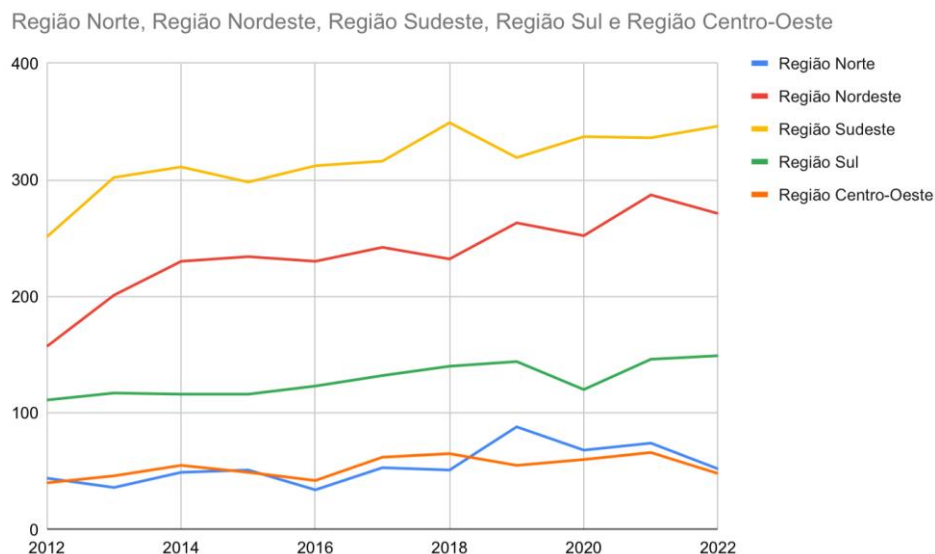
Trata-se de um estudo descritivo documental retrospectivo, realizado no período de 2012 a 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – Tabnet / DATA-SUS do Ministério da Saúde. Foi utilizado o descritor CID-10 C73. Desta busca foram encontradas informações acerca do percentual de mortalidade provocada por neoplasia de tireoide nas cinco macrorregiões brasileiras, bem como sobre a taxa de mortalidade pela mesma causa relacionada a faixa etária, a cor/raça, ao estado civil e ao gênero. Os dados foram expostos de maneira descritiva e quantitativa por meio de gráficos e tabelas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um panorama geral brasileiro, analisando a mortalidade por neoplasia de tireoide entre os anos de 2012 e 2022, foram apontadas 8.679 mortes. Considerando os dois extremos temporais analisados, houve um aumento de 43,61% na prevalência do desfecho. O ano de 2021 teve o maior número de óbitos, totalizando 909. Já o ano de 2012 apresentou o menor, com 603.

A macrorregião geográfica do Sudeste foi a com maior mortalidade, representando 40% dos óbitos. Ao longo dos anos, o coeficiente de mortalidade propendeu a aumentar na região, com um crescimento de 37,85% no fim do período. Seguidamente, temos as regiões Nordeste, Sul, Norte e Centro-Oeste, representando 29,94%, 16,29%, 6,91% e 6,78%, respectivamente (**Figura 2.1**).

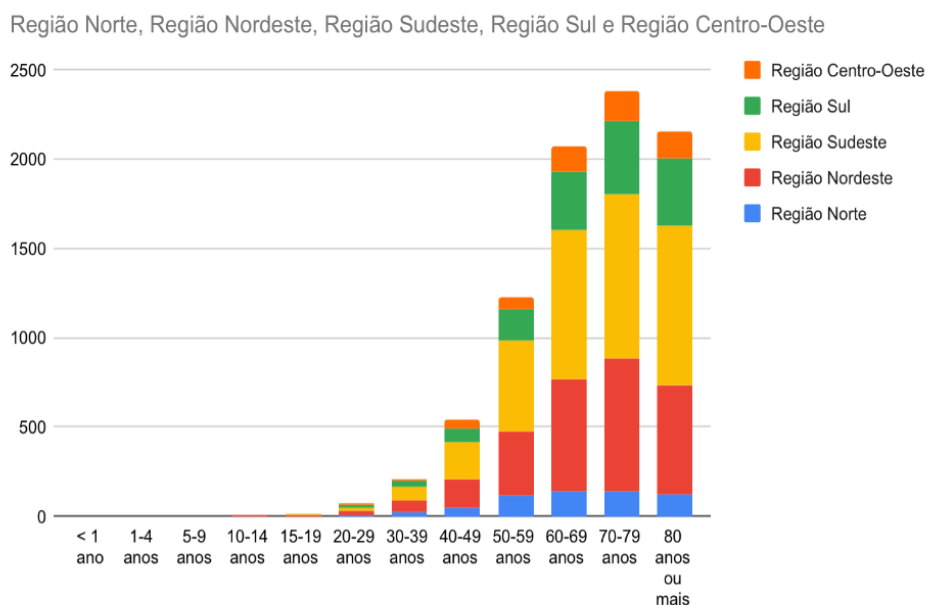
Figura 2.1 Variação da taxa de mortalidade por neoplasia de tireoide entre 2012 e 2022, por macrorregiões



Correlacionando o desfecho com a idade dos indivíduos observados, é notável que a prevalência aumenta a partir dos 50 anos de idade, o que leva a 90,2% dos óbitos ocorrerem

nesta faixa etária. Com apenas 1 óbito em 10 anos, a faixa etária com menor mortalidade é dos 5 aos 9 anos de idade (**Figura 2.2**).

Figura 2.2 Variação da taxa de mortalidade por neoplasia de tireoide entre 2012 e 2022 e sua relação com a idade dos indivíduos



Resultado similar foi encontrado no estudo de Mehanna *et al*, 2024 que demonstrou predomínio de incidência de lesões malignas em pacientes com idade superior a 60 anos e no trabalho de Lim *et al*, 2017, que evidenciou

maior mortalidade por carcinoma de tireoide na faixa etária de 60-79 anos.

No que se refere à cor/raça, 55,51% dos indivíduos eram de cor/raça branca, seguido por parda, preta, amarela e indígena, com porcen-

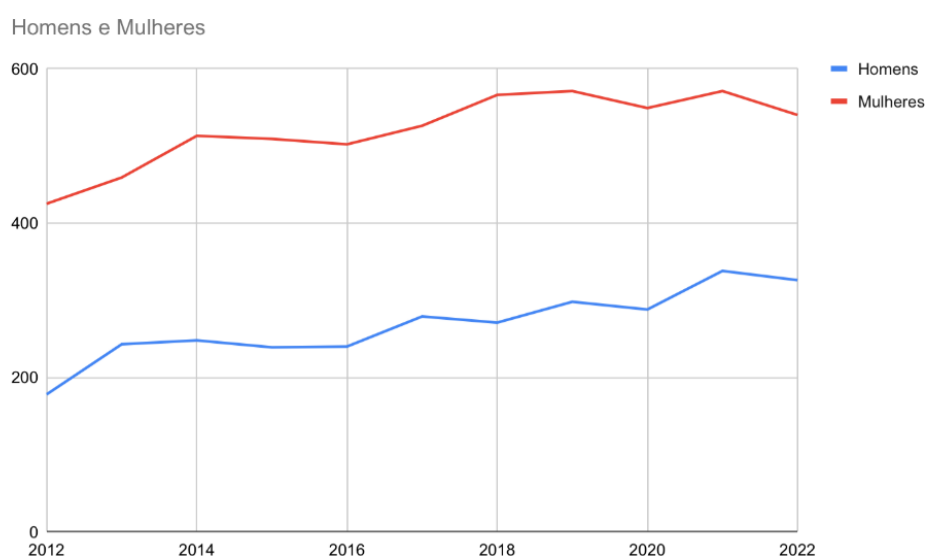
tagens de 34,2%, 6,6%, 0,71% e 0,24%, respectivamente. Mesma tendência encontrada no estudo de Lim *et al.*, 2017, que evidenciou 80,7% da incidência da mortalidade por câncer de tireoide em indivíduos da raça/cor branca, seguido de 6% da raça/cor negra.

Verificando a relação com o estado civil dos indivíduos afetados, a maioria era casada, com 3458 indivíduos englobados. Em segundo

lugar, ficaram os indivíduos viúvos, que representam 26,44% do total de óbitos.

Levando em conta todas as macrorregiões, grupos de cor/raça e faixa etária a partir dos 15 anos, as mulheres tiveram uma maior taxa de mortalidade, representando 66% de todas as mortes no período de 10 anos analisado (**Figura 2.3**).

Figura 2.3 Variação da taxa de mortalidade por neoplasia de tireoide entre 2012 e 2022, por sexo



Maior prevalência de mortalidade no sexo feminino também foi evidenciada no estudo realizado por Lim *et al.*, 2017 que avaliou as tendências na incidência e mortalidade do câncer de tireoide nos Estados Unidos em quatro décadas. Corroborando com este achado, o estudo de Rocha *et al.*, 2018 demonstrou maior prevalência de câncer de tireoide também em indivíduos do sexo feminino.

CONCLUSÃO

Conclui-se a partir da análise do contexto epidemiológico nas cinco macrorregiões brasileiras que fatores como idade, cor/raça, estado civil e sexo feminino se correlacionam com o

aumento da prevalência da mortalidade por neoplasia de tireoide na última década. O presente estudo demonstrou um aumento expressivo na mortalidade por câncer de tireoide no Brasil entre 2012 e 2022, com um pico em 2021. Neste contexto, a região Sudeste teve a maior taxa de mortalidade, e a faixa etária mais afetada foi a de indivíduos acima de 50 anos, casados, com as mulheres apresentando taxas mais elevadas. Esses resultados destacam a necessidade de melhorar as políticas de saúde pública, implementando triagens eficazes e campanhas educativas. Futuras pesquisas devem explorar as causas das disparidades regionais e demográficas para otimizar estratégias de prevenção e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAUNSTEIN, GD. Cânceres da tireoide. Manual MSD, 2024. < <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/c%C3%A2nceres-da-tireoide> >. Acesso em: 23 abr. 2024.

DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas Vitais. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br>. > Acesso em: 23 abr. 2024.

GBCP COMUNICAÇÃO. Por que o câncer de tireoide é mais comum nas mulheres? Grupo Brasileiro de Cabeça e Pescoço, 2023. Disponível em: < <https://www.gbcp.org.br/post/por-que-o-cancer-de-tireoide-e-mais-comum-nas-mulheres> >. Acesso em: 23 abr. 2024.

LIM, H *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA, v. 317, n. 13, p. 1338-1348, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.

MEHANNA, SH.; LINHARES, JC.; ILKIU, BM *et al.* Perfil epidemiológico e histopatológico dos pacientes submetidos à tireoidectomia em um hospital universitário: estudo retrospectivo de 11 anos. BioSCIENCE, v. 82, n. 2024. DOI:10.55684/2024.82.e016.

OLIVEIRA, MA.; SILVA, JC. Nódulos de tireoide: valor da ultrassonografia e da biópsia por punção aspirativa no diagnóstico de câncer. Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, v. 47, n. 2, p. 123-130, 2003. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000200031>.

ROCHA, RM. *et al.* Well-differentiated thyroid carcinoma: epidemiological profile, surgical results and oncological response. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, p. e1934, 2018. DOI: 10.1590/0100-6991e-20181934.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 3

A IMPORTÂNCIA DA CERTIFICAÇÃO NGSP NO USO PRECISO DA HBA1C NO DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

ANA RUTE FERNANDES LACERDA¹
AMANDA CRISTINA DA SILVA SANTOS¹

¹Discente – Biomedicina da Faculdade Evangélica de Ceres, Ceres-GO

Palavras-chave: Padronização; NGSP; Diabetes.

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.3

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma patologia crônica resultante da insuficiência de insulina, caracterizada por sua elevada prevalência e complicações significativas. Além de representar um desafio para os indivíduos e suas famílias, a DM impõe um grande custo ao sistema de saúde, tornando-se um sério problema de saúde pública (FRANCO *et al.*, 2019).

Os jovens são mais suscetíveis aos desafios da DM1, pois aderir ao tratamento pode se tornar ainda mais difícil devido às peculiaridades deste período de transição. A doença traz consigo grandes limitações e novas responsabilidades, que podem impactar a progressão dos afetados pela síndrome. (SIMIONATO *et al.*, 2018).

O número de casos de DM está aumentando globalmente. No Brasil, esse número pode chegar a 11,3 milhões, posicionando o país entre os líderes mundiais em termos de prevalência da doença. O diagnóstico é baseado nos níveis de glicose no sangue, o que torna essencial que a metodologia utilizada para o exame seja certificada pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e validada como referência pelo *Diabetes Control and Complications Trial*. (DCCT) (NETO *et al.*, 2016).

A dosagem de HbA1c (hemoglobina glicada) é um indicador crucial no tratamento da DM, pois mede o percentual de hemoglobina ligada à glicose e é considerada uma referência essencial para o controle glicêmico. Esse parâmetro é fundamental para os profissionais de saúde no monitoramento dos pacientes e na avaliação da eficácia dos planos terapêuticos. (ROSSANEIS *et al.*, 2019).

A HbA1c é um grupo de substâncias formadas pela reação entre a hemoglobina A (HbA) e a glicose. Entre essas substâncias, a fração A1c é a mais significativa, pois é composta por gli-

cose ligada ao grupo amino terminal da hemoglobina. A dosagem da HbA1c é crucial para avaliar o controle do Diabetes Mellitus, sendo amplamente recomendada para todos os pacientes com a doença (SUMITA; ANDRIOLO, 2008).

O objetivo do NGSP é padronizar os valores de HbA1c (hemoglobina glicada) entre os diferentes métodos comerciais, garantindo que os resultados sejam consistentes com aqueles obtidos nos estudos realizados pela organização. O NGSP certifica tanto os métodos comerciais quanto os laboratórios clínicos (FRANCO *et al.*, 2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), para alcançar sucesso no controle do diabetes, é crucial estabelecer e fortalecer parcerias entre órgãos governamentais e a sociedade civil, com foco em ações voltadas para a prevenção, detecção e controle da doença. Essas estratégias devem promover um estilo de vida saudável, com mudanças nos hábitos alimentares e incentivo à atividade física, além de buscar colaborações com o setor educacional.

Nesse contexto, foi conduzida uma pesquisa de campo, de caráter descritivo, em laboratórios privados no município de Ceres, no interior de Goiás. O objetivo foi avaliar quais laboratórios realizam a dosagem de HbA1c em conformidade com a padronização certificada pela NGSP, garantindo a precisão dos testes para diagnóstico e acompanhamento.

MÉTODO

Utilizando a análise de artigos como referencial teórico, o trabalho prossegue com um estudo de campo e uma pesquisa descritiva nos laboratórios de análises clínicas do município de Ceres-GO. Para a realização desta pesquisa, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para garantir a participação efetiva. O critério fundamental foi a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Laboratórios que não entregaram o TCLE foram imediatamente desclassificados da pesquisa. Ao todo, foram obtidas 6 assinaturas do TCLE e 5 confirmações de respostas ao questionário aplicado. Assim, foram consideradas para análise apenas as 5 respostas que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

Aspectos Éticos

Durante o desenvolvimento do estudo, foram rigorosamente seguidas todas as recomendações éticas relacionadas à pesquisa com as empresas envolvidas. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os dados coletados foram mantidos em sigilo absoluto, assegurando a proteção e a privacidade dos participantes.

Coletas de Dados

A pesquisa foi realizada em 21 de setembro de 2022, com 10 questões objetivas (conforme descrito no **Apêndice**). O questionário foi aplicado nos laboratórios da cidade de Ceres-GO por meio da plataforma digital *Google Forms*.

Análises de Dados

Inicialmente, foram selecionados artigos científicos pertinentes ao tema para fornecer embasamento teórico e científico.

Os dados da pesquisa foram inicialmente registrados em planilhas do Microsoft Office Excel 2013, para posterior verificação. Observou-se que os laboratórios participantes apresentavam variações nas variáveis analisadas, o que revelou algumas semelhanças e possibilitou comparações apenas em situações específicas.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Na seleção dos artigos para embasamento teórico deste trabalho, foram priorizados materiais atualizados e com linguagem adequada para o curso de biomedicina. Todos os laboratórios do município de Ceres foram convidados a participar da pesquisa, com a condição de que assinassem o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido. Laboratórios que não forneceram o termo foram imediatamente desclassificados da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o crescimento exponencial de casos de Diabetes Mellitus (DM) nos últimos anos, o rastreamento e o controle laboratorial têm adquirido uma importância clínica e epidemiológica significativa. O município de Ceres, localizado na Mesorregião do Centro, situa-se a aproximadamente 180 km da capital de Goiás e tem uma população de 22.407 habitantes, conforme dados do IBGE de 2021.

A cidade de Ceres se destaca por ter indicadores de educação, saúde e infraestrutura urbana superiores à média das cidades brasileiras, posicionando-se entre as melhores em termos de desenvolvimento humano no país. Com uma boa localização e um crescente avanço na área de medicina, Ceres tem atraído um grande número de pessoas em busca de tratamentos de saúde.

A Federação Internacional de Diabetes (IDF) relatou um aumento de 16% na incidência de Diabetes Mellitus (DM) na população mundial entre 2019 e 2021. De acordo com dados da IDF, o número de pessoas com diabetes globalmente subiu para 537 milhões em 2021, um aumento de 74 milhões em comparação com anos anteriores. No Brasil, as estimativas mais recentes indicam que 16,8 milhões de pessoas vivem com a doença, o que representa cerca de 7% da população. Esses números destacam a relevância de estudar casos no município de Ceres.

Diabetes é uma doença crônica e metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, afetando tanto homens quanto mulheres, adultos e crianças. Embora ainda não exista cura, o tratamento é eficaz e depende da adesão ao uso de medicamentos e a mudanças no estilo de vida. Com o aumento contínuo de

casos de DM, o rastreamento e o controle laboratorial se tornam essenciais, tanto do ponto de vista clínico quanto epidemiológico.

A classificação da diabetes é crucial para o tratamento adequado e para o desenvolvimento de estratégias de rastreamento e manejo das complicações crônicas. A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é comum em crianças e adolescentes e é caracterizada pela deficiência grave de insulina devido à destruição das células beta pancreáticas, associada a processos autoimunes. Já a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), o mais comum, frequentemente está associado à obesidade e ao envelhecimento, começando de forma insidiosa e caracterizando-se por resistência à insulina e deficiência parcial na secreção de insulina pelas células beta.

Os exames de glicemia de jejum detectam níveis de glicose no sangue após um período de jejum de 8 a 12 horas. A curva glicêmica, por sua vez, requer a ingestão de uma solução glicêmica para avaliar a resposta do pâncreas na produção de insulina. No entanto, o exame de HbA1c é particularmente útil, pois não requer jejum e reflete os níveis médios de glicose dos últimos três meses.

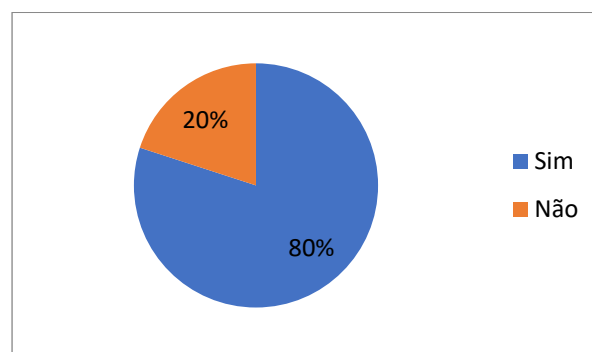
Atualmente, Ceres conta com oito laboratórios de análises clínicas que atendem tanto a população local quanto às cidades vizinhas, consolidando-se como um polo importante para a saúde na região em termos logísticos e hospitalares. Os laboratórios desempenham um papel crucial no diagnóstico do DM, e o rastreamento da doença visa principalmente a prevenção das complicações microvasculares associadas a níveis crônicos de hiperglicemia.

Da Realização do Teste de Hemoglobina Glicada (HbA1C)

Os laboratórios foram questionados sobre a realização do teste de HbA1c, visando levantar dados relacionados à prática e assegurar conformidade com as normas éticas e de proteção de

dados. O Gráfico abaixo (**Gráfico 3.1**) ilustra a frequência com que o teste de HbA1c é realizado pelos laboratórios participantes, destacando a distribuição entre aqueles que oferecem o teste e os que não o fazem.

Gráfico 3.1 Laboratórios que realizam ou não o teste pesquisado, Ceres – 2022



Fonte: Elaboração própria, 2022

É importante destacar que 80% dos laboratórios pesquisados realizam o teste de hemoglobina glicada (HbA1c), um número significativo comparado aos 20% que não o realizam. Essa alta taxa de disponibilidade favorece muito os pacientes, permitindo-lhes obter os resultados ainda no mesmo dia e reduzindo gradativamente o tempo de resposta.

Atualmente, a hemoglobina glicada (HbA1c) é uma ferramenta essencial e validada por estudos clínicos para avaliar o controle glicêmico e monitorar a incidência e a progressão das complicações associadas à Diabetes Mellitus. Ela reflete o histórico glicêmico dos últimos três meses, oferecendo uma visão abrangente do controle da doença. O monitoramento dos níveis glicêmicos e a compreensão da Diabetes Mellitus são fundamentais para a detecção precoce e o manejo eficaz da condição. (TAVARES *et al.*, 2019).

Como um indicador crucial na gestão da Diabetes Mellitus, a aferição periódica da HbA1c permite verificar a porcentagem de hemoglobina ligada à glicose, servindo como uma referência fundamental para o controle glicêmico. Esse teste é uma estratégia essencial para os

profissionais de saúde no monitoramento dos pacientes com diabetes e na avaliação da eficácia dos planos terapêuticos. (ROSSANEIS *et al.*, 2019).

A dosagem de HbA1c deve ser realizada pelo menos duas vezes por ano pelos pacientes com diabetes para garantir um bom controle da doença. Se os níveis glicêmicos não estiverem adequadamente controlados, é recomendável realizar o exame a cada três meses. A monitorização da HbA1c é indicada tanto para a Diabetes Tipo 1 (DM1) quanto para a Diabetes Tipo 2 (DM2), e a meta é alcançar um controle eficaz da diabetes em adultos e jovens (FELIPE *et al.*, 2018).

Os critérios para o diagnóstico de Diabetes Mellitus são baseados nos níveis de glicose no sangue. A HbA1c é um dos métodos utilizados para esse diagnóstico e deve ser realizada com métodos certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e rastreados como ensaio de referência pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). A HbA1c é um método crucial tanto para o diagnóstico quanto para a avaliação do controle glicêmico, e também serve como um marcador de risco a longo prazo em pacientes diabéticos (MELO NETO *et al.*, 2016).

A pesquisa destacou a importância da certificação dos métodos utilizados na realização do exame de hemoglobina glicada, enfatizando a necessidade de rastreabilidade e desempenho analítico conforme os critérios do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). A participação dos laboratórios em programas de ensaios de proficiência promovidos por entidades oficiais de patologia clínica e medicina laboratorial é essencial para garantir a precisão dos resultados e detectar possíveis discrepâncias entre os resultados laboratoriais e a condição clínica do paciente. Entre os principais parâmetros utilizados no monitoramento da Diabetes Mellitus estão a glicemia, a hemoglobina

glicada, a microalbuminúria e os corpos cetônicos (CORDEIRO, 2019).

O método HbA1c é amplamente utilizado para monitorar o controle metabólico da diabetes, refletindo a média dos níveis de glicose dos últimos 120 dias. Níveis de HbA1c superiores a 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações relacionadas à diabetes. No entanto, o valor alvo ideal para cada indivíduo pode variar, dependendo das características clínicas e das necessidades específicas de cada paciente (COSTA *et al.*, 2018).

Selos Utilizados

Para a avaliação, os laboratórios foram questionados sobre os selos e certificações comerciais utilizados na realização dos testes de HbA1c. Foram identificados diversos tipos de selos e certificações (**Quadro 3.1**).

Quadro 3.1 Selos para teste de HbA1C nos laboratórios pesquisados

Roche – NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)
Bioclin – ISO (International Organization for Standardization)
Biosystems – ISO (International Organization for Standardization)
Eco F HbA1C – NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)
Nycocard HbA1c – NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program)
Terceirizado para laboratório de apoio

De acordo com as respostas obtidas, observou-se que não há uma correlação entre os laboratórios quanto ao uso dos kits para o teste de HbA1c, uma vez que cada um utiliza selos e certificações diferentes. Esse cenário pode ser explicado por questões de custo-benefício.

A padronização NGSP para a quantificação da HbA1c pode ser realizada por diversos métodos, incluindo Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), troca iônica, cromatografia

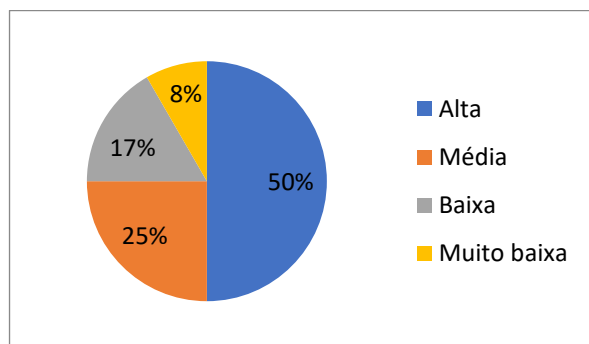
por afinidade ao boronato, imunoensaio, método enzimático e eletroforese capilar. Para garantir a precisão, a exatidão e a confiabilidade dos resultados, é essencial que os instrumentos e equipamentos laboratoriais utilizados nos testes de HbA1c sejam sujeitos a verificações regulares, calibrações, e que sejam registrados todos os procedimentos de manutenção preventiva e corretiva (ULIANA, 2021).

Segundo Marques (2018), há diversas metodologias comerciais disponíveis para a execução do teste de HbA1c na rotina laboratorial. Portanto, é responsabilidade do laboratório escolher a metodologia que oferece o melhor custo-benefício e eficácia. Para isso, devem ser considerados aspectos importantes como a necessidade de registrar o conjunto diagnóstico junto à ANVISA e a utilização de métodos certificados pelo NGSP. No mercado brasileiro, há fabricantes que comercializam reagentes para a dosagem de HbA1c sob suas próprias marcas, o que enfatiza a importância de garantir a conformidade com as certificações e regulamentações pertinentes.

Incidências e Procura do Exame

A pesquisa tem como objetivo entender a demanda pelo exame de HbA1c (**Gráfico 3.2**).

Gráfico 3.2 A incidência de procura do teste de hemoglobina glicada, Ceres – 2022



Entre as dificuldades encontradas para a realização dos testes nos laboratórios do município, destaca-se a falta de demanda. Para justifi-

car o investimento em kits padronizados e equipamentos, é necessário que haja um retorno proporcional. Sem uma demanda significativa, torna-se mais rentável para os laboratórios recorrer à terceirização dos testes.

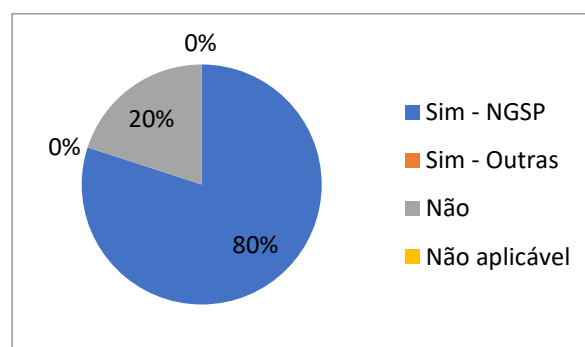
Os dados coletados revelam que 60% dos laboratórios relatam uma demanda média pelo exame de HbA1c, 20% enfrentam uma alta demanda, e os 20% restantes observam baixa procura, o que justifica a terceirização para o laboratório de apoio Hermes Pardini, reconhecido como referência em diagnósticos.

Os laboratórios de análises clínicas desempenham um papel crucial no diagnóstico da Diabetes Mellitus (DM). É recomendada a utilização de testes padronizados, com base em rastreabilidade e desempenho analítico, para assegurar a precisão dos resultados. O rastreamento da diabetes visa principalmente a prevenção das complicações microvasculares e macrovasculares, como doença arterial periférica, retinopatia e doenças renais, que são associadas a níveis crônicos de hiperglicemia no sangue (CORDEIRO, 2019).

Padrões que Regulamentam a HbA1c

Durante a pesquisa, foi questionado sobre o conhecimento dos padrões regulatórios para a hemoglobina glicada N (**Gráfico 3.3**).

Gráfico 3.3 Padrões reguladores de HbA1c, Ceres – 2022



Após questionar os laboratórios sobre os padrões regulamentadores para os testes de hemoglobina glicada, observou-se que 80% dos

laboratórios estão cientes das certificações necessárias, enquanto 20% demonstraram desconhecimento. Esses dados são relevantes para a pesquisa. Os padrões utilizados para a liberação dos laudos incluem o histórico do paciente, um rigoroso controle de qualidade interno e externo, e a consideração de tratamentos medicamentosos.

Para facilitar a análise dos níveis de HbA1c gerados pelos métodos laboratoriais, foi criado o *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), com o objetivo de harmonizar os métodos de dosagem e padronizar os resultados (SBD, 2022).

Os laboratórios clínicos frequentemente associam as metodologias de HbA1c aos estudos de larga escala, como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), que determinam os valores de HbA1c em relação à glicemia média e aos riscos potenciais de complicações diabéticas (NGSP, 2022).

Embora a amostra de participantes tenha sido pequena, os resultados obtidos sobre a utilização dos métodos indicam a necessidade de estudos futuros com uma população maior para uma análise mais abrangente.

CONCLUSÃO

Os estudos realizados sobre Diabetes Mellitus deixam claro que a hemoglobina A1c (HbA1c ou A1C) é um marcador bioquímico crucial para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com diabetes. Ela reflete a concentração média de glicose no sangue ao longo de um período específico.

O *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) é uma das certificações mais importantes para laboratórios que realizam o teste de HbA1c. Criado em 1996, o NGSP foi desenvolvido para estabelecer a padronização dos resultados conforme adotado pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), garantindo a correta interpretação dos níveis de HbA1c através dos diversos métodos laboratoriais.

Atualmente, as metodologias disponíveis para a dosagem da HbA1c apresentam elevados níveis de precisão e reprodutibilidade. No entanto, apenas métodos de separação, como Eletroforese Capilar e Cromatografia, são capazes de identificar a presença de hemoglobinas variantes (como hemoglobinas C, S, E, D, etc.). Essas variantes podem alterar a fisiologia normal dos eritrócitos, afetando seu ciclo de vida e, conseqüentemente, levando a interpretações incorretas dos valores de HbA1c.

Os métodos utilizados para a dosagem da HbA1c devem ser capazes de detectar condições que comprometem a vida útil dos eritrócitos e identificar variantes de hemoglobina. Isso é crucial para alertar o clínico sobre possíveis condições fisiopatológicas que podem levar a uma interpretação incorreta dos valores de HbA1c, uma vez que o valor alvo estabelecido para decisões terapêuticas e diagnósticas pode não ser aplicável em tais situações.

O estudo revelou que a maioria dos laboratórios em Ceres (80%) está ciente e reconhece a importância do cumprimento da padronização NGSP. A atualização de estudos mais aprofundados sobre este tema é considerada de grande relevância científica e social.

APÊNDICE

QUESTIONÁRIO

Caro (a) responsável técnico (a); _____, este questionário é um instrumento fundamental para nossa pesquisa sobre o conhecimento relativo à padronização NGSP. Sua contribuição é extremamente valiosa para o levantamento de dados sobre a padronização nos laboratórios de Ceres, GO. Garantimos que todos os dados serão tratados com a máxima confidencialidade, preservando o sigilo da identidade dos responsáveis e das empresas envolvidas.

Pedimos que este instrumento seja preenchido exclusivamente pelo responsável técnico do laboratório, sem qualquer manipulação, influência ou pressão de terceiros.

Agradecemos imensamente pela sua colaboração!

1. O laboratório realiza o teste de hemoglobina glicada (HbA1c)?

- a) ☐ Sim
- b) ☐ Não

2. Qual marca de reagente é utilizada pelo seu laboratório para realizar o teste de HbA1c?

3. Caso o laboratório não realize o teste de HbA1c, o exame é terceirizado?

- a) ☐ Sim
- b) ☐ Não
- c) ☐ Não aplicável (realizamos o teste internamente)

4. Qual é a incidência de procura pelo exame de HbA1c em seu laboratório?

- a) ☐ Alta
- b) ☐ Média
- c) ☐ Baixa
- d) ☐ Muito baixa

5. Se o laboratório terceiriza o exame de HbA1c, quais dificuldades são encontradas na terceirização? (Selecione todas as que se aplicam)

- a) ☐ Tempo de resposta prolongado
- b) ☐ Custo elevado
- c) ☐ Qualidade inconsistente dos resultados
- d) ☐ Falta de padronização nos métodos utilizados
- e) ☐ Comunicação e coordenação com o laboratório terceirizado
- f) ☐ Problemas com o transporte das amostras
- g) ☐ Outras (especificar): _____
- h) ☐ Não se aplica (o exame não é terceirizado)

6. Os testes de HbA1c realizados em seu laboratório seguem alguma padronização para garantir a qualidade e a regularização dos resultados?

- a) ☐ Sim, seguem a padronização NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*)
- b) ☐ Sim, seguem outra padronização (especificar): _____
- c) ☐ Não
- d) ☐ Não aplicável (não realizamos o teste de HbA1c)

7. Você está familiarizado com os padrões reguladores para o teste de HbA1c?

- a) ☐ Sim, conheço os padrões reguladores e os sigo
- b) ☐ Sim, conheço os padrões reguladores, mas não os sigo
- c) ☐ Não, não conheço os padrões reguladores
- d) ☐ Não aplicável (não realizamos o teste de HbA1c)

8. Você já ouviu falar na padronização NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) para o teste de HbA1c?

- a) ☐ Sim, estou familiarizado e aplico a padronização NGSP
- b) ☐ Sim, estou familiarizado, mas não aplico a padronização NGSP
- c) ☐ Não, não conheço a padronização NGSP
- d) ☐ Não aplicável (não realizamos o teste de HbA1c)

9. Existe algum critério específico para a liberação dos resultados do teste de HbA1c em seu laboratório? Se sim, quais são esses critérios?

- a) ☐ Sim, os critérios incluem:
 - ☐ Validação interna dos resultados
 - ☐ Conformidade com padrões de qualidade (especificar): _____
 - ☐ Revisão dos históricos clínicos dos pacientes
 - ☐ Verificação de calibração dos equipamentos
 - ☐ Outros (especificar): _____
- b) ☐ Não, não há critérios específicos
- c) ☐ Não aplicável (não realizamos o teste de HbA1c)

10. Qual é o tempo médio de resposta para os resultados do teste de HbA1c em seu laboratório?

- a) ☐ Menos de 24 horas
- b) ☐ Entre 24 e 48 horas
- c) ☐ Entre 48 e 72 horas
- d) ☐ Mais de 72 horas
- e) ☐ Não aplicável (não realizamos o teste de HbA1c)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAUNSTEIN, GD. Cânceres da tireoide. Manual MSD, 2024. < <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-da-tireoide/c%C3%A2nceres-da-tireoide> >. Acesso em: 23 abr. 2024.

DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas Vitais. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br>. > Acesso em: 23 abr. 2024.

GBCP COMUNICAÇÃO. Por que o câncer de tireoide é mais comum nas mulheres? Grupo Brasileiro de Cabeça e Pescoço, 2023. Disponível em: < <https://www.gbcp.org.br/post/por-que-o-cancer-de-tireoide-e-mais-comum-nas-mulheres> >. Acesso em: 23 abr. 2024.

LIM, H *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA, v. 317, n. 13, p. 1338-1348, 2017. DOI:10.1001/jama.2017.2719

MEHANNA, SH.; LINHARES, JC.; ILKIU, BM.; ARCIE, GM; VANZIN, JHT. Perfil epidemiológico e histopatológico dos pacientes submetidos à tireoidectomia em um hospital universitário: estudo retrospectivo de 11 anos. BioSCIENCE, v. 82, n. 2024. DOI: <https://doi.org/10.55684/2024.82.e016>.

OLIVEIRA, MA.; SILVA, JC. Nódulos de tireoide: valor da ultrassonografia e da biópsia por punção aspirativa no diagnóstico de câncer. Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, v. 47, n. 2, p. 123-130, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000600013>.

ROCHA, RM. *et al.* Well-differentiated thyroid carcinoma: epidemiological profile, surgical results and oncological response. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias, Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, p. e1934, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181934>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 4

USO DA SEMAGLUTIDA, TIRZEPATIDA E LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE

EDUARDA DE DEUS BALHEJOS¹
KATYALINE HENRICH¹
ANTÔNIA DINIZ KUHL¹
EMILY DOS SANTOS SIQUEIRA¹
MARCELO PEIXOTO¹

¹Discente – Medicina na Universidade do Vale do Rio do Sinos

Palavras-chave: Obesidade; Semaglutida; Injetáveis

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.4

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que pode comprometer a qualidade de vida dos indivíduos, sendo influenciada por fatores genéticos, ambientais e comportamentais (WHO, 2023). Clinicamente, os sintomas variam desde a falta de ar e fadiga até o agravamento de condições crônicas, como hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (RYAN & YOCKEY, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência global desta doença triplicou desde 1975 e a projeção é de que mais de 1 bilhão de pessoas estejam vivendo com obesidade até 2030 (KELLY *et al.*, 2008). Atualmente, estima-se que cerca de um terço da população mundial se enquadre nas categorias de sobrepeso ou obesidade, e, caso as projeções atuais se mantenham, o número de pessoas com obesidade poderá atingir 57,8% até o ano de 2030. Nesse cenário, as medicações injetáveis aparecem como uma opção de tratamento para aqueles indivíduos que tentaram a perda de peso a partir de tratamentos conservadores (dieta, exercícios físicos e farmacoterapia) e falharam (APOVIAN *et al.*, 2015). Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi discutir a funcionalidade de medicações como a semaglutida, a tirzepatida e a liraglutida no tratamento da obesidade.

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica descritiva, realizada no período de setembro a outubro de 2024, com base na coleta sistemática de dados em bases de dados científicas, incluindo PubMed, MEDLINE e SciELO. A estratégia de busca incluiu descri-

tores como “Obesity”, “Treatment”, “Liraglutide”, “Chronic Diseases”, “Tirzepatide” e “Semaglutide”, com o objetivo de identificar publicações relevantes para fundamentar a pesquisa. Desta busca, foram encontrados 10 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. A pesquisa abrangeu tanto artigos em português quanto em inglês, utilizando os termos correspondentes em ambas as línguas. Foram selecionados 6 artigos científicos publicados entre 2013 e 2023. Os critérios de inclusão consideraram a disponibilidade de textos completos, em português e inglês, que abordassem a obesidade de forma abrangente. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente o uso das medicações estudadas no tratamento da obesidade e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Todas as fontes com dados/níveis de evidência semelhantes foram analisadas, coletadas e agrupadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A crescente prevalência da obesidade, reconhecida como uma das principais causas de morbidade global, exige estratégias de tratamento mais eficazes e acessíveis. Nesse contexto, as medicações injetáveis como semaglutida, tirzepatida e liraglutida surgem como opções valiosas para indivíduos que não alcançaram resultados satisfatórios com mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas convencionais.

A semaglutida tem se destacado pelo seu efeito significativo na redução de peso, com uma média de 15% em diversos estudos clínicos, superando outras opções farmacológicas tradicionais. Este resultado se deve principalmente à sua capacidade de mimetizar o GLP-1, hormônio intestinal que regula o apetite e o me-

tabolismo energético, reduzindo a fome e promovendo saciedade. Em conjunto com sua utilização no controle do diabetes tipo 2, a semaglutida apresenta um impacto positivo na melhora dos parâmetros metabólicos, como controle da glicemia e redução da inflamação crônica de baixo grau, frequentemente associada à obesidade (SALTIEL & OLEFSKY, 2017).

Da mesma forma, a tirzepatida representa um avanço no tratamento da obesidade, combinando a ação agonista dos receptores de GLP-1 e GIP. Estudos recentes mostraram que pacientes em uso de tirzepatida tiveram uma perda de peso superior a 20%, o que pode ser atribuído à sua ação dupla no controle do apetite e na sensibilidade à insulina. Esse mecanismo combinado oferece uma perspectiva promissora para pacientes com obesidade grau III e resistência à insulina, frequentemente presentes em casos avançados da doença (HALES *et al.*, 2020).

Já a liraglutida, que foi uma das primeiras terapias injetáveis desenvolvidas para obesidade, continua a ser amplamente utilizada, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2 e comorbidades cardiovasculares. Embora sua eficácia na perda de peso seja inferior em comparação à semaglutida e tirzepatida, a liraglutida oferece uma alternativa segura e eficaz, com menor incidência de efeitos colaterais, como náusea e vômitos, que são comuns no início do tratamento (GBD, 2017; RISK FACTOR COLLABORATORS, 2018).

No entanto, o uso dessas terapias não está isento de desafios. Além dos efeitos adversos gastrointestinais, que são geralmente leves e transitórios, o custo dessas medicações ainda limita sua utilização em larga escala, particularmente em países de baixa e média renda, onde a prevalência de obesidade tem crescido de forma alarmante (BRASIL, 2020). Ademais, é importante considerar que, embora as medica-

ções injetáveis ofereçam uma ferramenta poderosa para a redução de peso, o manejo da obesidade requer uma abordagem multifacetada, incluindo intervenções comportamentais e mudanças no estilo de vida, para garantir resultados sustentáveis.

Portanto, a combinação dessas novas terapias com abordagens tradicionais pode representar uma estratégia eficaz e abrangente para o tratamento da obesidade, mas o sucesso a longo prazo depende da personalização do tratamento e da adesão do paciente a um programa de acompanhamento contínuo (YUMUK *et al.*, 2015).

O uso de terapias injetáveis no tratamento da obesidade representa um avanço significativo na medicina, particularmente para indivíduos que não obtiveram sucesso com intervenções tradicionais, como dieta, exercícios e medicamentos orais. Dentre essas medicações, destacam-se a semaglutida, a tirzepatida e a liraglutida, cada uma com características específicas que impactam tanto a eficácia quanto a adesão dos pacientes ao tratamento.

A semaglutida, um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), é amplamente estudada e tem se mostrado altamente eficaz na promoção da perda de peso. Estudos clínicos recentes demonstram que a semaglutida em doses semanais de 2,4 mg pode resultar em uma perda de peso média de até 14,9% em 68 semanas, sendo superior a muitos outros tratamentos disponíveis (WILDING *et al.*, 2021). Esse efeito ocorre porque a semaglutida atua diretamente nos centros de controle do apetite no cérebro, aumentando a sensação de saciedade e diminuindo o desejo por alimentos calóricos. Além disso, a semaglutida não apenas promove a perda de peso, mas também melhora diversos parâmetros metabólicos, como o controle glicê-

mico e a resistência à insulina, sendo especialmente benéfica para pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. Assim, os pacientes que utilizaram semaglutida relataram uma significativa melhora na qualidade de vida, com redução da compulsão alimentar e maior controle sobre as porções (BLUNDELL *et al.*, 2022).

A tirzepatida, por sua vez, é um medicamento inovador que combina a ação de dois hormônios incretínicos: o GLP-1 e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Estudos mostraram que a tirzepatida pode levar a uma perda de peso ainda maior do que a semaglutida, com pacientes apresentando uma redução de até 21% do peso corporal em 72 semanas de tratamento (JALL *et al.*, 2022). Dessa forma, um aspecto interessante da tirzepatida é sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina, o que a torna particularmente eficaz para pacientes com obesidade grau III e resistência à insulina. A combinação de seus efeitos no apetite e na homeostase da glicose faz da tirzepatida uma opção altamente eficaz, especialmente em casos de obesidade associada a comorbidades metabólicas (HALLS *et al.*, 2023).

A liraglutida, que foi uma das primeiras terapias injetáveis desenvolvidas para o tratamento da obesidade, continua sendo amplamente utilizada, especialmente para pacientes com diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. No entanto, sua eficácia na perda de peso é inferior à das terapias mais recentes. Estudos indicam que a liraglutida leva a uma redução de cerca de 8% do peso corporal em pacientes obesos (ASTRUP *et al.*, 2019). Apesar dessa eficácia moderada, a liraglutida oferece um perfil de segurança robusto, com menos efeitos adversos gastrointestinais quando comparada à semaglutida e à tirzepatida, o que pode beneficiar pacientes mais sensíveis a essas reações.

Por outro lado, o custo elevado dessas medicações injetáveis é um desafio significativo. Em países de baixa e média renda, onde a prevalência da obesidade cresce de forma alarmante, o acesso a essas terapias permanece restrito. De acordo com estudos socioeconômicos, o custo anual de um tratamento com semaglutida ou tirzepatida pode ultrapassar os recursos financeiros disponíveis em famílias de classe média, limitando a aplicação em larga escala (RÖSSLER *et al.*, 2022).

Além disso, é importante destacar que o sucesso no tratamento da obesidade com essas terapias depende de uma abordagem multifacetada. As medicações injetáveis não devem ser vistas como soluções isoladas, mas como parte de um plano de tratamento mais abrangente, que inclui modificações comportamentais, reeducação alimentar e suporte psicológico. A adesão ao tratamento a longo prazo é essencial para garantir a manutenção dos resultados, evitando o reganho de peso comum após a interrupção das terapias farmacológicas (YUMUK *et al.*, 2015).

Portanto, enquanto as canetas injetáveis representam uma inovação terapêutica valiosa, é fundamental que sua utilização seja combinada com intervenções comportamentais e suporte contínuo, a fim de proporcionar resultados sustentáveis e de longo prazo no tratamento da obesidade.

CONCLUSÃO

O uso de medicações injetáveis como semaglutida, tirzepatida e liraglutida representa um avanço significativo no tratamento da obesidade, oferecendo uma alternativa eficaz e adequada para pacientes que não obtiveram sucesso com intervenções conservadoras. A semaglutida e a tirzepatida, por meio de suas potentes ações na redução do apetite e na melhoria

dos parâmetros metabólicos, mostram-se superiores em termos de perda de peso quando comparadas à liraglutida, mesmo que esta continue sendo uma opção segura, principalmente para pacientes com comorbidades. No entanto, os desafios relacionados ao custo e aos eventos adversos dessas terapias devem ser considerados, especialmente em contextos socioculturais de

baixa renda. Além disso, apesar de suas promissoras contribuições, essas medicações devem ser vistas como parte de uma abordagem maior e multiforme que inclua mudanças no estilo de vida e um acompanhamento contínuo, a fim de garantir resultados sustentáveis e a longo prazo. Assim, a personalização do tratamento e a adesão a um plano terapêutico integrado permanecem fundamentais no manejo da obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASTRUP, A. *et al.* Liraglutide in the Treatment of Obesity: A Meta-Analysis of Clinical Trial Data. *Obesity Reviews*, v. 20, n. 3, p. 431-442, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614109>.
- APOVIAN, CM. *et al.* Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 2, p. 342-362, 2015.
- BLUNDELL, JE.; *et al.* Semaglutide Reduces Energy Intake and Hunger in People with Obesity: The STEP 1 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 24, n. 4, p. 742-750, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313479>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-inquerito-telefonico-vigitel-brasil>. Acesso em: 9 set. 2024.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. O peso da obesidade mórbida. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/artigos/o-peso-da-obesidade-morbida/#>. Acesso em: 9 set. 2024.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global Regional and National Comparative Risk Assessment of 84 Behavioural Environmental and Occupational and Metabolic Risks or Clusters of Risks for 195 Countries and Territories 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 1923-1994, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496105>.
- HALES, CM. *et al.* Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States 2017–2018. *NCHS Data Brief*, n. 360, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487284>.
- HALLS, S. *et al.* Tirzepatide Versus Semaglutide for Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: Results from the SURPASS Trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, n. 3, p. 150-162, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37242889>.
- JALL, TE. *et al.* Tirzepatide for the Treatment of Obesity: Efficacy and Safety in Clinical Trials. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, n. 5, p. 312-320, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387947>.
- KELLY, T.; *et al.* Global Burden of Obesity in 2005 and Projections to 2030. *International Journal of Obesity*, v. 32, n. 9, p. 1431-1437, 2008.
- RYAN, DH.; YOCKEY, SR. Medical Management of Obesity. *American Family Physician*, v. 96, n. 5, p. 299-304, 2017.
- RÖSSLER, K. *et al.* Socioeconomic Challenges in Accessing Modern Obesity Treatments: A Global Perspective. *Journal of Global Health*, v. 12, n. 2, p. 249-260, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998820>.
- SALTIEL, AR.; OLEFSKY, JM. Inflammatory Mechanisms Linking Obesity and Metabolic Disease. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 900-917, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18329323>.
- WILDING, JPH. *et al.* Once-weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185>.
- WHO – World Health Organization. Obesity and Overweight. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- YUMUK, V. *et al.* Obesity Management: A Multidisciplinary Approach. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, v. 24, n. 2, p. 96-104, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489550>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 5

A INFLUÊNCIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VITORIA DOS SANTOS PRZYBYLSKI¹
MATHEUS CARRARO¹
GEISA GABRIELLI PESSUTO¹
MARINA MACEDO DOS SANTOS¹
CASSIANA KONIG DE LIMA¹
ISADORA LUISA DUARTE DA ROCHA¹
LUIZA ORIGE DE AZEVEDO¹
MARIA EDUARDA DE FIALHO QUINES¹
JULIA FASSBINDER VIDAL¹
GIOVANNA DO VALLE OLIVEIRA¹

¹Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Hiperinsulinemia; Saúde da Mulher

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.5

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia de etiologia ainda não completamente elucidada que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva (PASSOS *et al.*, 2023). Essa condição está associada a uma variedade de sintomas que impactam significativamente a qualidade de vida, incluindo distúrbios no sistema reprodutivo - como alterações menstruais e infertilidade - além de apresentar repercussões estéticas, como o hiperandrogenismo, hirsutismo, acne e alopecia. Outrossim, a associação com distúrbios metabólicos, incluindo a resistência à insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, é comumente encontrada (BARACAT & SOARES-JUNIOR, 2007). O consenso de Rotterdam, em 2003, propôs critérios diagnósticos para SOP, sendo necessário 2 dos 3 critérios: oligomenorreia ou amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de ovários policísticos excluindo outras patologias, como hiperplasia suprarrenal congênita, hiperprolactinemia e tireoidopatias (PASSOS *et al.*, 2023). Na literatura é relatado que aproximadamente 50 a 70% das mulheres com SOP têm resistência à insulina (MACIEL *et al.*, 2004).

A RI é definida como uma resposta biológica subnormal da glicose às concentrações normais de insulina. Ou seja, as células do corpo não respondem normalmente à insulina, de forma que a glicose não consegue penetrar nas células com a mesma facilidade. As complicações metabólicas, assim, dependem diretamente do grau de resistência a esse hormônio (VILAR, 2020). Dessa forma, a interação entre a SOP e a resistência insulínica apresenta um cenário intrincado, em que a hiperinsulinemia compensatória contribui, direta e indiretamente, por meio de seus efeitos supressivos na

produção de globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) pelo fígado, com o hiperandrogenismo (NESTLER, 2008).

Nesse viés, o objetivo do presente trabalho é analisar a influência da resistência à insulina na fisiopatologia da SOP, permitindo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas eficazes para as mulheres afetadas por essa condição.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril a julho do ano presente por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “*polycystic ovary syndrome*”, “*insulin resistance*”, “*hyperinsulinemia*”, “*oxidative stress*” e “*hyper-glycemia*”. Desta busca foram encontrados 30 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

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

Após os critérios de seleção restaram dez artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: prevalência, mecanismos fisiopatológicos, consequências metabólicas e fatores genéticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevalência e Condições Associadas

Estudos indicam que a resistência à insulina é prevalente em uma significativa parcela de

mulheres com SOP, independentemente de seu índice de massa corporal (IMC) (SAVIC-RADOJEVIC *et al.*, 2015). A RI é um fator crucial na fisiopatologia da SOP, influenciando a produção de andrógenos e a ovulação (RUDNICKA *et al.*, 2022).

Mecanismos Fisiopatológicos

Estudos demonstram que a captação de glicose mediada por insulina nas mulheres com SOP é diminuída, o que acarreta em uma maior RI quando comparadas a população geral de mesma idade, IMC, glicemia de jejum e níveis de insulina (DAHAN & REAVEN, 2021). A hiperinsulinemia, resultante da resistência à insulina, estimula a produção excessiva de andrógenos pelos ovários. Este aumento de andrógenos resulta em sintomas como acne, hirsutismo e alopecia androgenética (RUDNICKA *et al.*, 2022). Além disso, a insulina elevada interfere na regulação da ovulação, resultando em anovulação, que afeta aproximadamente 80% das mulheres com SOP (SAVIC-RADOJEVIC *et al.*, 2015). A RI também pode levar ao aumento da produção de hormônios luteinizantes, agravando ainda mais o quadro de hiperandrogenismo (RUDNICKA *et al.*, 2022). O estresse crônico também parece estar relacionado com o aumento da resistência insulínica, uma vez que suscita a liberação de cortisol pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que estimula o acúmulo de gordura visceral, gliconeogênese e lipólise (ZHAO *et al.*, 2023).

Consequências Metabólicas

A resistência à insulina está relacionada a diversos distúrbios metabólicos em mulheres com SOP, como obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Aproximadamente 40 a 50% das mulheres com SOP apresentam obesidade, e cerca de 10 a 20% podem desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida (BEHBOUDIGANDEVANI *et al.*, 2016). Esses distúrbios aumen-

tam o risco de complicações cardiovasculares e podem contribuir para o desenvolvimento de síndrome metabólica (BEHBOUDIGANDEVANI *et al.*, 2016). Estudos adicionais mostram que mulheres com SOP apresentam uma maior prevalência de inflamação crônica e estresse oxidativo, que estão diretamente relacionados à resistência à insulina e aos riscos metabólicos aumentados (CHEŁCHOW-SKA *et al.*, 2023). As alterações metabólicas da SOP também influenciam a saúde reprodutiva das portadoras da doença, tendo como principais consequências infertilidade, abortos espontâneos, distúrbios da ovulação e comprometimento do desenvolvimento de óvulos (TONG *et al.*, 2022).

Fatores Genéticos e Idade

Fatores genéticos têm um papel significativo na predisposição para o SOP. Parentes de primeiro grau de mulheres com SOP apresentam maior risco de desenvolver a condição (RUDNICKA *et al.*, 2022). Fatores epigenéticos também estão associados à doença, como a hipometilação do receptor hormônio luteinizante / coriogonadotropina (LHCGR), que leva a uma maior sensibilidade das células da teca ao LH e, consequentemente, uma diminuição na transformação de testosterona em estradiol (SADEGHI *et al.*, 2022). A idade também influencia a manifestação da SOP, sendo mais evidentes durante a adolescência e idade reprodutiva. Com o envelhecimento, a gravidade dos sintomas pode diminuir, mas os riscos metabólicos permanecem (SAVIC-RADOJEVIC *et al.*, 2015). Além disso, mulheres na pós-menopausa com histórico de SOP podem apresentar maior risco de desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares (RUDNICKA *et al.*, 2022).

Outras Considerações

Pesquisas recentes também destacam a importância do impacto do estresse oxidativo e

da disfunção mitocondrial em mulheres com SOP. Uma das principais vias de sinalização relacionadas é a PI3K, que possui vínculo tanto com a RI, quanto com apoptose e autofagia celular (TONG *et al*, 2022). Esses fatores podem agravar ainda mais a resistência à insulina e os distúrbios metabólicos associados (GAO *et al.*, 2023). Além disso, a presença da SOP promove uma inflamação crônica e sistêmica de baixo grau, podendo acarretar em níveis aumentados de Proteína C Reativa (XU *et al*, 2022). Intervenções que visam diminuir o estresse oxidativo, a inflamação crônica e melhorar a função da mitocôndria podem oferecer novas alternativas para o manejo da SOP e suas complicações metabólicas.

CONCLUSÃO

A SOP é resultado de uma desordem endócrina que está intimamente ligada a outras desordens metabólicas como dislipidemia, HAS, DM tipo 2, obesidade e também a desordens cardiovasculares, representando um desafio significativo para a saúde pública devido à sua alta prevalência e complexidade multifacetada.

O papel da resistência à insulina na fisiopatologia da SOP sublinha a necessidade de uma abordagem integrada que vá além da simples gestão dos sintomas. A inter-relação entre hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e disfunção metabólica reforça a importância de intervenções que abordem não apenas os sintomas endócrinos, mas também as complicações metabólicas associadas, uma vez que essas alterações androgênicas podem também causar implicações de ordem psíquica, como estresse, depressão, ansiedade e insatisfação sexual.

Estratégias terapêuticas direcionadas à melhora da resistência insulínica, como mudanças na dieta, exercício físico e, quando apropriado, uso de medicamentos como metformina, podem ser eficazes. Além disso, a abordagem deve considerar o suporte psicológico para lidar com os impactos emocionais e sociais da SOP, como estresse, ansiedade e baixa autoestima. A intervenção precoce e a personalização do tratamento são essenciais para melhorar a qualidade de vida das pacientes e prevenir o desenvolvimento de complicações a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARACAT, EC.; SOARES-JUNIOR, JM. Ovários Policísticos, Resistência Insulínica e Síndrome Metabólica. [S.l.]: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000300001>
- BEHBOUDI-GANDEVANI, S. *et al.* Insulin Resistance in Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gynecological Endocrinology*, v. 32, n. 10, p. 859-868, 2016. DOI: 10.3109/09513590.2015.1117069.
- CHELCHOWSKA, M. *et al.* Antioxidant Defense Expressed as Glutathione Status and Keap1-Nrf2 System Action in Relation to Anthropometric Parameters and Body Composition in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Antioxidants (Basel)*, v. 12, n. 5, p. 1201, 2023. DOI: 10.3390/antiox12030730.
- DAHAN, MH.; REAVEN, G. Relationship Among Obesity, Insulin Resistance, and Hyperinsulinemia in the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*, v. 64, n. 3, p. 685-689, jun. 2019. DOI: 10.1007/s12020-019-01899-9
- GAO, Y. *et al.* Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction of Granulosa Cells in Polycystic Ovarian Syndrome. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 10, p. 1234, 2023. DOI: 10.3389/fmed.2023.1193749
- MACIEL, GAR. *et al.* Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome Respond Better than Obese Women to Treatment with Metformin. *Fertility and Sterility*, v. 81, n. 2, p. 355–360, 2004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.012.
- NESTLER, JE. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 1, p. 47–54, 2008. DOI: 10.1056/NEJMct0707092.
- PASSOS, EP. *et al.* Rotinas em Ginecologia. [S.l.]: Artmed Editora, 2023.
- RUDNICKA, E. *et al.* Oxidative Stress and Reproductive Function: Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome. *Reproduction*, v. 163, n. 1, p. 1-10, 2022. DOI: 10.1530/REP-22-0152.
- SADEGHI, HM. *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: a Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 2, p. 583, jan. 2022. DOI: 10.3390/ijms23020583.
- SAVIC-RADOJEVIC, A. *et al.* Oxidative Status and its Relation with Insulin Resistance in Young Non-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormones (Athens)*, v. 14, n. 1, p. 87-94, 2015. DOI: 10.3275/7682.
- TONG, C.; WU, Y.; ZHANG, L. *et al.* Insulin Resistance, Autophagy and Apoptosis in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Association with PI3K Signaling Pathway. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 13, p. 1091147, 16 dez. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1091147
- VILAR, L. (Ed.). *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2020.
- XU, Y.; QIAO, J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare Engineering*, v. 2022, p. 9240569, 21 mar. 2022. DOI: 10.1155/2022/9240569.
- ZHAO, H.; ZHANG, J.; CHENG, X. *et al.* Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Across Various Tissues: an Updated Review of Pathogenesis, Evaluation, and Treatment. *Journal of Ovarian Research*, v. 16, n. 1, p. 9, 11 jan. 2023. DOI: 10.1186/s13048-022-01091-0

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 6

ABORDAGENS CONTEMPORÂNEAS NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: DA PATOGÊNESE ÀS NOVAS TERAPIAS

VANESSA MORAES DIAS¹
MARCOS VINICIUS PAES DE BARROS FILHO¹
RÔMULO SOUZA MEDRANO DA ROSA²
VICTOR SANDRINI E SILVA²
LEONARDO GABRIEL PAROLIN³
AIRTON LIMA¹
NADYA RODRIGUES TARDOQUE PEREIRA¹
VITÓRIA HORST DE PAULA¹
AMÁBILE MANFROI¹
VALDEY ANTONIO DE OLIVEIRA CAVALCANTE²
KARINA SANTANA DO NASCIMENTO²
MARIA EDUARDA SEBBEN BRAZ COSTA¹

¹Discente – Medicina na Universidade de Cuiabá (UNIC)

²Médico – Graduação pela Universidade de Cuiabá (UNIC)

³Médico - Graduação pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo II

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica crônica caracterizada por resistência à insulina e deficiência relativa na secreção desse hormônio, levando a hiperglicemia. Configura-se como um grave problema de saúde pública global, devido ao seu impacto sobre grande parte da população e à sobrecarga que impõe aos sistemas de saúde pública. O diagnóstico precoce e preciso do diabetes é uma estratégia fundamental para reduzir a incidência e prevalência da doença, além de minimizar seus impactos, sendo crucial para um tratamento eficaz e a prevenção de complicações (ANTUNES *et al*, 2021).

Entre os quatro subtipos de Diabetes Mellitus, o DM2 é o mais comum, representando cerca de 90% dos casos de diabetes, seguido pelo DM1, que corresponde a aproximadamente 10% (BRASIL, 2020). A sua prevalência tem aumentado de forma considerável, estando intimamente relacionada aos padrões de vida atuais, nos quais há maior sedentarismo e consumo de alimentos ultraprocessados. Embora os métodos diagnósticos e terapêuticos sejam aplicados adequadamente para assegurar o controle da doença, muitas vezes o diagnóstico ocorre tardiamente, atrasando o início do tratamento (GIARLLARIELLI *et al*, 2023).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associado a um risco elevado de desenvolver complicações como doença coronariana, acidente vascular cerebral e retinopatia, comprometimentos renais, neuropatia, úlceras e amputações, o que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Esses problemas, somados aos custos do tratamento e cuidados contínuos, representam uma carga financeira significativa para os sistemas de saúde globalmente (OLIVEIRA *et al*, 2024).

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão abrangente da literatura sobre Diabetes Mellitus tipo 2, abordando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos, compilando as evidências científicas mais recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária realizada no período de julho a setembro de 2024, por meio de pesquisas nas principais bases de dados científicos como PubMed, Google Acadêmico, Mendeley e Medline. Foram utilizados os descritores: Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus e Diabetes Mellitus tipo II. Desta busca foram selecionados artigos os quais posteriormente submetidos aos critérios de validação.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra e que foram considerados importantes para o artigo. 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 09 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos mostram uma tendência alarmante para o futuro do DM2. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) relatou que, em 2019, o diabetes foi responsável por 4,2 milhões de óbitos, afetando 463 milhões de adultos entre 20 e 79 anos. Estima-se que esse número possa alcançar 700 milhões até 2045.

Os gastos globais com saúde relacionados à diabetes atingiram, no mesmo ano, pelo menos 720 bilhões de dólares. Além disso, a real extensão do impacto do DM2 pode ser subestimada, já que cerca de 1 em cada 3 pessoas diabéticas não foi diagnosticada, o que equivale a 232 milhões de indivíduos (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020).

A maioria dos casos de diabetes ocorre entre pessoas de 40 a 59 anos. A prevalência e a incidência do DM2 variam geograficamente, com mais de 80% dos casos concentrados em países de baixa e média renda, o que impõe desafios adicionais para o manejo adequado da doença. Pacientes com DM2 apresentam um risco de mortalidade 15% maior por todas as causas, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) a principal responsável pela morbidade e mortalidade associadas (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020).

Em 2019, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), conduzida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, apontou que 12,3 milhões de brasileiros com 18 anos ou mais foram diagnosticados com diabetes mellitus, correspondendo a 6,9% da população adulta do país. Esse valor representa um aumento de 0,7% em relação aos dados obtidos na pesquisa de 2013, quando a prevalência era de 6,2% (ANTUNES *et al.*, 2021).

Entre os principais fatores de risco para a DM2, pode-se citar (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020):

- Obesidade;
- Idade (prevalência aumentada para a população acima de 45 anos);
- Intolerância à glicose;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Dislipidemia;
- Presença de diabetes mellitus gestacional;
- Tabagismo.

Fisiopatologia da Diabetes Mellitus Tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica caracterizada pela redução na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, bem como pela resistência à ação desse hormônio nos tecidos periféricos, resultando em hiperglicemia. Esse quadro de hiperglicemia crônica leva à glicotoxicidade, que contribui para o estresse oxidativo em nível tecidual, desempenhando um papel central no desenvolvimento das complicações crônicas da doença (MARCONDES, 2003).

À medida que a doença progride, a secreção de insulina se torna insuficiente para manter a homeostase da glicose, resultando em hiperglicemia. Pacientes com DM2 geralmente apresentam obesidade ou uma maior proporção de gordura corporal, especialmente na região abdominal. Nessa situação, o tecido adiposo contribui para a resistência à insulina por meio de diversos mecanismos inflamatórios, como o aumento da liberação de ácidos graxos livres e a desregulação de adipocinas (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020).

A resistência periférica à insulina, um dos principais aspectos da DM2, manifesta-se inicialmente no tecido muscular, onde quantidades progressivamente maiores de insulina são necessárias para promover a captação de glicose pelas células musculares. Fatores como obesidade, sedentarismo e predisposição genética influenciam diretamente essa resistência (MARCONDES, 2003).

Quadro Clínico

Os sinais e sintomas apresentados por pacientes com Diabetes Mellitus podem ser categorizados em dois grupos: típicos e sugestivos. Entre os sinais e sintomas típicos estão a poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicável.

cada e desidratação. Já os sinais e sintomas considerados sugestivos incluem noctúria, visão embaçada, fadiga, infecções de repetição e dificuldades na cicatrização de feridas (RO-
DACKY *et al.*, 2024; SBD, 2024).

Diagnóstico e Monitoramento Clínico

Sabe-se que indivíduos com diabetes possuem o dobro de risco de mortalidade em comparação com aqueles sem a doença. Dessa forma, a identificação precoce dos fatores de risco e o diagnóstico rápido do diabetes são fundamentais para prevenir complicações graves (SILVEIRA *et al.*, 2024). O diagnóstico baseia-se na detecção de hiperglicemia e, para isso, podem ser utilizados a glicemia plasmática em jejum (GJ), o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e a hemoglobina glicada (HbA1c) (RODACKY *et al.*, 2024; SBD, 2024).

O TOTG é realizado após a administração oral de 75 gramas de glicose, com a medição da glicemia uma hora (TOTG-1h) ou duas horas (TOTG-2h) depois. Esses exames laboratoriais são recomendados para indivíduos com sintomas sugestivos de DM e para aqueles assintomáticos que apresentam maior risco de desenvolver a doença (RODACKY *et al.*, 2024; SBD, 2024).

Os critérios recomendados para o diagnóstico de diabetes mellitus incluem glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, HbA1c igual ou superior a 6,5%, glicemia no TTGO-1h igual ou superior a 209 mg/dL, ou glicemia no TTGO-2h igual ou superior a 200 mg/dL. Caso apenas um desses exames apresente resultado alterado, é necessário repeti-lo para confirmação do diagnóstico (**Tabela 6.1**) (RO-
DACKY *et al.*, 2024; SBD, 2024).

Tabela 6.1 Critérios Diagnósticos

Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1ª hora no TOTG	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2ª hora no TOTG	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c (5)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

Legenda: Tabela explicativa sobre os critérios diagnósticos de DM e seus valores. **Fonte:** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.

Todos os métodos apresentam limitações metodológicas. A glicemia de jejum (GJ) exige que o paciente esteja em jejum, pode ser influenciada por condições agudas e demonstra menor reprodutibilidade em comparação com a hemoglobina glicada (HbA1c). O teste de tolerância à glicose oral (TTGO), embora mais caro, desconfortável e demorado, oferece maior sensibilidade. Para sua realização, é necessário que o paciente consuma ao menos 150g de carboidratos por dia nos três dias anteriores ao exame. A HbA1c, por sua vez, tem um custo elevado, não considera a variabilidade individual no processo de glicação proteica e possui sensibilidade diagnóstica inferior aos demais testes (RODACKY *et al.*, 2024; SBD, 2024).

Abordagens Terapêuticas Atuais

O manejo do DM2 passou de uma abordagem centrada no controle da glicemia para uma estratégia mais abrangente, que inclui a proteção da saúde cardiovascular e renal, a gestão da obesidade e a otimização oportuna do controle glicêmico, com o objetivo de minimizar as

complicações a longo prazo (LYRA *et al.*, 2024; SBD, 2024).

A manutenção de níveis adequados de glicose é fundamental para prevenir complicações micro e macrovasculares associadas ao diabetes. Estudos clínicos de grande escala demonstraram que a redução sustentada da hemoglobina glicada para níveis inferiores a 7% está relacionada a melhorias em desfechos microvasculares, como retinopatia, neuropatia e doença renal. Em relação às complicações macrovasculares, a evidência sugere que sua redução é mais acentuada a longo prazo, especialmente quando o controle glicêmico é estabelecido precocemente, idealmente no primeiro ano após o diagnóstico (LYRA *et al.*, 2024; SBD, 2024).

CONCLUSÃO

A presente revisão literária sobre o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) destaca a magnitude desta doença como um grave problema de saúde pública em escala global, evidenciando sua crescente prevalência associada a estilos de vida sedentários e à alimentação inadequada. O DM2, responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes, impõe uma carga significativa sobre os sistemas de saúde, tanto em termos de custo quanto de complexidade no manejo clínico, devido às suas complicações crônicas. Entre estas, destacam-se as doenças cardiovasculares, complicações renais e neuropáticas, que são algumas das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos.

A fisiopatologia do DM2 é caracterizada por uma complexa interação entre resistência à insulina e deficiência relativa na secreção deste hormônio, um processo que leva à hiperglicemia e contribui para o desenvolvimento das

complicações supracitadas. O diagnóstico precoce e preciso da doença é essencial para permitir intervenções terapêuticas adequadas e a prevenção de complicações de longo prazo. No entanto, o atraso no diagnóstico é comum, o que atrasa o início do tratamento e agrava o prognóstico dos pacientes.

Dada a diversidade de fatores que influenciam a progressão do DM2 e suas complicações, a literatura revisada sugere que estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento devam ser multifacetadas, envolvendo tanto o controle glicêmico rigoroso quanto o manejo de comorbidades e a educação do paciente. As abordagens terapêuticas mais recentes incluem uma combinação de intervenções farmacológicas, como o uso de inibidores de SGLT-2 e análogos de GLP-1, que demonstraram eficácia não apenas no controle glicêmico, mas também na redução do risco cardiovascular, um dos principais focos de preocupação em pacientes com DM2.

Em conclusão, o manejo do DM2 requer uma abordagem integrada que considere tanto as características individuais dos pacientes quanto os avanços terapêuticos disponíveis. O sucesso no controle da doença depende de um diagnóstico precoce, de uma terapia personalizada e de uma vigilância contínua para prevenir ou retardar o aparecimento de complicações. Além disso, é necessário promover políticas de saúde pública que incentivem mudanças nos padrões de vida e alimentares, visando não apenas o tratamento da doença, mas principalmente sua prevenção. A constante atualização das diretrizes clínicas, baseada em evidências científicas robustas, é crucial para garantir o melhor cuidado aos pacientes e para enfrentar o desafio crescente representado pelo Diabetes Mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, YR. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2: A importância do diagnóstico precoce da diabetes. *Brazilian Journal of Development*, v.7(12), p. 116526-116551, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-419>.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. v.21, p. 6275, 2020. DOI: 10.3390/ijms21176275.

GIARLLARIELLI, MPH. *et al.* Diabetes gestacional e diabetes mellitus tipo 2 relacionado às complicações materno-fetais. *Revista eletrônica Acervo Médico*, v.23, p. 1-7, 2023. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e12065.2023>.

MARCONDES, JAM. Diabete Melito: Fisiopatologia e Tratamento. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 5, p.18-26, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes (diabetes mellitus), 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>.

OLIVEIRA, MS. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Development*, v.6(5), p. 24074-24085, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-457>

SBD. Diagnóstico de diabetes mellitus, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/>.

SBD. Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM e pré-diabetes, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/#ftoc-tabela-1-criterios-laboratoriais-para-diagnostico-de-dm-e-pre-diabetes/>.

SILVEIRA, NS. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações em clínica médica. *Brazilian Journal of Development*, v.7, p. 01-13, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n4-357>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 7

COMPARAÇÃO DOS MEDICAMENTOS SAXENDA, OZEMPIC E MOUNJARO NA PERDA DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE

GISELLE BARBOSA BARROS¹
MARIA FERNANDA DE PAIVA²
THAÍS DAMACENO CAMARGO DE ANCHIETA²
VICTORIA CARVALHO DIAS ESQUERDO²
GUILHERME NISIGUCHI²
LEANDRO ALMEIDA PEREIRA FILHO²
VITOR BARROS LOBATO²

¹Médica - Formada pela Universidade Federal do Pará

²Discente - Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)

Palavras-chave: Obesidade; Agonistas do Receptor GLP-1; Perda de Peso

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa, crônica, progressiva e recorrente, caracterizada por gordura corporal anormal ou excessiva que prejudica a saúde (PAPAMARGARITIS, 2024).

Atualmente, a obesidade é classificada apenas com base no índice de massa corporal (IMC), calculado como peso corporal em quilogramas (kg) dividido pelo metro quadrado (m^2) da altura. O peso corporal é considerado normal quando o IMC está entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 . Um IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 indica sobrepeso, enquanto valores iguais ou superiores a 30 kg/m^2 são classificados como obesidade (ROMY, 2024).

A obesidade é a quinta principal causa de morte no mundo (BESHIR, 2023). O excesso de peso está associado a um risco aumentado de várias comorbidades metabólicas, cardiovasculares, esqueléticas e câncer, além de um impacto significativo na saúde psicossocial (CHAKHTOURA, 2023). É um dos maiores desafios globais de saúde pública, considerando que 13% da população global vive com obesidade e que sua prevalência triplicou desde 1975 (PAPAMARGARITIS, 2024).

Estudos projetam que, nas próximas décadas, a obesidade ultrapassará o tabagismo como o principal fator de risco evitável para o câncer em certos países. Além disso, destacam que a obesidade é uma condição que necessita de tratamento e gestão específicos, e não deve ser vista apenas como um fator de risco (POPOVICIU, 2023).

As diretrizes para o tratamento da obesidade recomendam uma abordagem multidisciplinar, que inclui mudanças no estilo de vida, terapia comportamental, medicamentos e/ou cirurgia bariátrica (CHAKHTOURA, 2023). As mudanças no estilo de vida são um dos pilares para o controle da obesidade, mas mesmo os

programas mais intensivos geralmente resultam em apenas 5–10% de perda de peso, e a manutenção desse peso a longo prazo ainda é um desafio (PAPAMARGARITIS, 2024).

Os medicamentos antiobesidade atualmente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA), quando combinados com intervenções no estilo de vida, resultam em uma perda de peso média de 5 a 15%. (BESHIR, 2023). Houve um otimismo significativo após a recente aprovação e eficácia demonstrada dos miméticos do GLP-1, como a liraglutida e a semaglutida, para o tratamento da obesidade, na esperança de que o sucesso desses agentes no tratamento do diabetes tipo 2 possa ser aplicado à obesidade (LAFFERTY, 2023). O objetivo da terapia medicamentosa contra a obesidade é complementar uma nutrição adequada, atividade física e hábitos saudáveis, ajudando a alcançar um peso corporal mais saudável, além de tratar a adiposopatia e suas consequências cardiometabólicas negativas (BAYS, 2022).

Nesta revisão, vamos concentrar nossa análise nos medicamentos aprovados que atuam sobre o receptor GLP-1, seja de forma seletiva ou não seletiva. Serão abordados a Liraglutida, Semaglutida, Tirzepatida.

Esta revisão tem como objetivo avaliar e comparar a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1 liraglutida (Saxenda), semaglutida (Ozempic) e tirzepatida (Mounjaro) na perda de peso em pacientes com obesidade.

Portanto, será comparada a eficácia desses medicamentos na promoção da perda de peso em pacientes adultos com obesidade ($IMC \geq 30 kg/m^2$). A eficácia será avaliada com base nos dados de redução do peso corporal e na manutenção do peso perdido ao longo do tempo.

Por fim, a revisão fornecerá uma síntese narrativa dos resultados dos estudos selecionados, com o intuito de oferecer recomendações fundamentadas para a prática clínica.

MÉTODO

Esta revisão bibliográfica teve como objetivo comparar a eficácia dos medicamentos Saxenda (liraglutida), Mounjaro (tirzepatida) e Ozempic (semaglutida) na perda de peso no tratamento da obesidade. A revisão abrange ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Para garantir a relevância e a qualidade dos estudos incluídos, foram estabelecidos os seguintes critérios:

- Tipo de Estudos: Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas publicados nos últimos 5 anos.
- População: Estudos que envolveram pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- Intervenção: Fármacos Saxenda (liraglutida), Mounjaro (tirzepatida) e Ozempic (semaglutida), usados como tratamento primário ou adjunto para o manejo da obesidade.
- Comparadores: Comparações entre os três medicamentos, com placebo ou com outros tratamentos para obesidade.
- Desfechos: Avaliação de eficácia (perda de peso).
- Critérios de Exclusão: populações pediátricas, artigos não disponíveis na íntegra, e estudos cujo foco não era a obesidade foram excluídos.
- Idioma: Inglês.

As pesquisas foram conduzidas em três bases de dados eletrônicas: BVS, PubMed e Portal de Periódicos Capes. A estratégia de pesquisa foi desenvolvida utilizando os seguintes descritores e operadores booleanos: *liraglutide AND tirzepatide AND semaglutide*.

Após a aplicação dos filtros de idioma (inglês) e período (últimos 5 anos), todos os artigos identificados passaram por uma triagem

inicial de títulos e resumos, e os artigos potenciais foram revisados na íntegra por todos os autores.

Ademais, os dados foram extraídos utilizando um formulário padronizado que incluía: título do artigo, tipo de estudo, foco do tratamento e justificativa da inclusão ou exclusão.

Os dados foram sintetizados de forma narrativa, com foco na comparação dos resultados de eficácia na perda de peso, em pacientes com obesidade, dos três medicamentos. As limitações dos estudos foram discutidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença crescente que afeta milhões de pessoas, tendo impactado significativamente a sociedade atual, sendo as áreas mais afetadas, a saúde dos portadores e a economia, por meio das complicações relacionadas à obesidade e contribuição para outros problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e hipertensão.

A primeira linha de tratamento são as mudanças no estilo de vida, que incluem exercícios físicos e dieta, porém apenas essas mudanças muitas vezes não são o suficiente, sendo necessário a introdução dos medicamentos para obesidade que fornecem auxílio no tratamento.

Frente a constante evolução dos medicamentos e as várias opções que temos no mercado, existe uma classe que vem ganhando destaque, os Análogos de GLP-1, tendo como principais representantes a Liraglutida, Semaglutida e Tirzepatida.

Visando isso, decidimos realizar uma revisão que analisará esses três principais fármacos para o tratamento da obesidade na atualidade (Liraglutida, Semaglutida e Tirzepatida). Considerando apenas seu uso para a obesidade, comparando a perda ponderal por cada um proporcionado.

Um artigo comparativo sobre os análogos de GLP-1 é fundamental para fornecer uma visão clara e detalhada sobre qual as melhores decisões clínicas, a personalização do tratamento, a gestão eficiente dos recursos e o aprimoramento das diretrizes de prática. Esta análise pode beneficiar tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes na busca de estratégias eficazes e seguras para o manejo da obesidade.

Na última década, vários agentes foram aprovados para o controle crônico de peso (PAPAMARGARITIS, 2024), destacando-se como opções inovadoras no tratamento da obesidade. Dentre eles, esta revisão foca na liraglutida, semaglutida e tirzepatida, que são análogos ao receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Esses medicamentos representam uma classe moderna e em rápida evolução, com um número crescente de indicações clínicas (LAFFERTY, 2023).

Na sequência, serão discutidas as particularidades de cada uma dessas medicações, seguidas pela apresentação de dados comparativos sobre suas eficácias na promoção de perda de peso, conforme exposto na tabela abaixo (**Tabela 7.1**) e dissertação.

Liraglutida

A liraglutida foi desenvolvida pela farmacêutica dinamarquesa Novo Nordisk, ela é um agonista do receptor GLP-1 (GLP-1 RA), que ajuda na redução de peso ao diminuir o apetite e a fome. Em 2010, a versão de baixa dose de liraglutida, conhecida como Victoza (disponível nas doses de 1,2 ou 1,8 mg/dia), recebeu aprovação para tratar o diabetes tipo 2. Quatro anos depois, o Saxenda, que contém uma dose maior de 3 mg/dia de liraglutida, foi aprovado para uso em adultos com IMC de 30 ou mais, ou IMC de 27 ou mais com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Em dezembro de 2020, a aprovação do Saxenda foi estendida

para incluir adolescentes obesos entre 12 e 17 anos com peso superior a 60 kg (BESHIR, 2023).

O mecanismo de ação da Liraglutida e da Semaglutida envolve imitar os efeitos de um hormônio natural chamado peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), que é liberado pelo intestino em resposta à ingestão de alimentos. O GLP-1 atua nos receptores de GLP-1 em vários tecidos, incluindo o pâncreas, fígado, músculo e cérebro. Os agonistas do GLP-1 funcionam aumentando a secreção de insulina do pâncreas, a partir da ligação aos receptores de GLP-1 que estimula a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas de maneira dependente da glicose. Além disso, tanto a Liraglutida quanto a semaglutida diminuem a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, que é um hormônio que aumenta a glicose sanguínea. Os análogos de GLP-1 também atuam em vias neuronais centrais e periféricas para estimular a saciedade, retardando o esvaziamento gástrico e diminuindo o apetite a níveis centrais (NUAKO, 2023; BESHIR *et al.*, 2023; ROMY, 2024).

O estudo *SCALE* envolveu o uso de liraglutida, administrada em uma dose semanal subcutânea de 3 mg por 56 semanas, nesse estudo foi evidenciado que a liraglutida em indivíduos diabéticos e não diabéticos; demonstrou uma perda de peso sustentada de 5–10% durante esse período em participantes não diabéticos quando usada em conjunto com programas de exercícios moderados a intensos, a liraglutida resultou em perda de peso significativamente maior em adultos com obesidade ao longo de um ano, em comparação com tratamentos isolados (BESHIR, 2023; LAFFERTY, 2023).

Apesar dos eventos adversos ao medicamento, como efeitos colaterais gastrointestinais, câncer de pâncreas e raramente câncer de

tireoide, a liraglutida apresenta uma alta eficácia e tem grande importância entre os novos medicamentos antiobesidade (BESHIR, 2023).

Semaglutida

A semaglutida foi criada pela empresa farmacêutica Novo Nordisk. Em sua criação foi modificado a estrutura do GLP-1, para melhorar sua farmacocinética e farmacodinâmica, tornando sua meia-vida mais longa quando comparado ao GLP-1 natural, o que torna que sua administração seja menos frequente, além de gerar um controle dos níveis glicêmicos prolongado (BESHIR, 2023).

O medicamento precisou passar por muitos testes clínicos antes de ser aprovado para uso médico. Atualmente a semaglutida tem aprovação de órgãos regulatórios, como a FDA (*Food and Drug Administration*) que em 2021, aprovou o Wegovy (2,4 mg de semaglutida subcutânea (SQ) semanalmente) para controle de peso crônico em adultos (NUAKO, 2023).

O estudo (NCT03693430) avaliou se o efeito de perda de peso com injeções semanais de semaglutida foi sustentado por um período de 2 anos em comparação com o placebo em 304 pacientes não diabéticos que eram obesos ou com sobrepeso. Foi mostrado que a semaglutida, em combinação com dieta e exercícios, resultou em uma perda de peso 12,5% maior em relação à linha de base do que o grupo placebo (BESHIR, 2023). Enquanto outro estudo comparou a continuação da terapia com semaglutida com a sua retirada em adultos com IMC ≥ 30 (ou ≥ 27 com uma comorbidade relacionada ao peso) e sem diabetes. Após 20 semanas de semaglutida 2,4 mg sc uma vez por semana, os pacientes foram randomizados para semaglutida 2,4 mg (n = 535) ou placebo (n = 268). Após 48 semanas, os pacientes no grupo semaglutida perderam 7,9% do seu peso, enquanto o

grupo placebo ganhou 6,9% do seu peso (CAKLILI, 2023).

Entre os efeitos colaterais, os distúrbios gastrointestinais foram os efeitos mais frequentes com semaglutida relatados por 84,1% dos participantes, (placebo: 55,3%); náusea, constipação e diarreia estavam entre os distúrbios gastrointestinais mais comuns (CAKLILI, 2023).

No entanto, uma janela de titulação de 18 semanas com semaglutida injetável pode ajudar a reduzir potencialmente os efeitos adversos incômodos do TGI, melhorando os problemas de descontinuação do tratamento e mostrando ter uma relação de risco/benefício muito boa (LAFFERTY, 2023).

Tirzepatida

A Tirzepatida, desenvolvida pela *Eli Lilly and Company*, é um fármaco inovador que surge como uma opção promissora para o tratamento da obesidade. Este medicamento combina as propriedades agonistas dos receptores GLP-1 e GIP, oferecendo uma abordagem diferenciada para a regulação do peso e controle glicêmico, expandindo as opções terapêuticas além das disponíveis atualmente.

A Tirzepatida é um avanço significativo na farmacoterapia para obesidade, classificada como um agonista dual de GLP-1 e GIP. Seu desenvolvimento é uma resposta à crescente demanda por tratamentos mais eficazes e com perfil de segurança aprimorado para a obesidade e condições associadas. O fármaco resulta de pesquisas avançadas sobre os mecanismos hormonais que regulam a ingestão alimentar e a homeostase da glicose (PAPAMARGARITIS, 2024; ROOMY, 2024).

No que tange ao seu mecanismo de ação, a Tirzepatida age como um agonista combinado dos receptores GLP-1 e GIP. Estes hormônios

endógenos desempenham papéis cruciais na regulação do apetite e no metabolismo glicêmico. A ativação dos receptores GLP-1 leva à redução do apetite e ao aumento da saciedade, resultando em menor ingestão calórica. Além disso, o fármaco melhora a sensibilidade à insulina e reduz a resistência à glicose, contribuindo para um melhor controle glicêmico (BESHIR, 2023; LAFFERTY, 2023).

Os dados clínicos recentes confirmam a eficácia e a segurança da Tirzepatida na gestão da obesidade. Estudos demonstraram que a Tirzepatida é mais eficaz do que outros agonistas de GLP-1, com resultados mostrando reduções significativas no peso corporal e melhorias no controle glicêmico. Um estudo de 12 semanas revelou melhorias substanciais na perda de peso após a mudança para Tirzepatida 5 mg (JA-

BBOUR, 2024). O perfil de segurança da Tirzepatida é comparável ao de outros agonistas de GLP-1, com efeitos adversos mais comuns relacionados a sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança a longo prazo do medicamento (MOLL, 2024; CAKLILI, 2023).

A Tirzepatida pode representar um avanço significativo na farmacoterapia da obesidade devido à sua capacidade de combinar os efeitos dos agonistas GLP-1 e GIP. Sua eficácia superior e perfil de segurança relativamente favorável fazem dela uma opção atraente para o tratamento da obesidade, especialmente quando combinada com intervenções de estilo de vida e outras abordagens terapêuticas (POPOVICIU, 2023; ZAKARIA, 2024).

Tabela 7.1 Levantamento de dados dos estudos *SCALE*, *STEP* e *SURMOUNT*

Nome Terapêutico	Mecanismo de Ação	Rota de Administração	Dose Recomendada	Duração do Tratamento (semanas)	Perda de Peso Esperada (%)	Estudos Utilizados
Liraglutida	Agonista de GLP-1	Injetável	3 mg por dia	56	5 - 10	<i>SCALE</i>
Semaglutida	Agonista de GLP-1	Injetável	2,4 mg por semana	68	14.9 - 17.4	<i>STEP</i>
Tirzepatida	Co-agonista de GLP-1/GIP	Injetável	5 a 15 mg por semana	72	12 - 20	<i>SURMOUNT</i>

Liraglutida

O estudo *SCALE (Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence)* foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado (RCT) que investigou o uso da liraglutida, um análogo do GLP-1, administrado semanalmente em uma dose subcutânea de 3 mg ao longo de 56 semanas. A pesquisa incluiu 3.731 pacientes que não tinham diabetes tipo 2 (DT2) e apresentavam um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², ou ≥ 27 kg/m² em combinação com dislipidemia ou hipertensão. Um dos grupos recebeu placebo (n = 1.244) e o outro foi tratado

com liraglutida (n = 2.487), ambos acompanhados por uma intervenção no estilo de vida (GUGLIELMI, 2023). Estas modificações no estilo de vida incluíram aconselhar os pacientes a aumentarem sua atividade física em pelo menos 150 minutos por semana e reduzir sua ingestão diária de energia em 500 kcal abaixo de suas necessidades energéticas individualizadas (CHAKHTOURA, 2023).

Os resultados do estudo foram bastante significativos. Entre os pacientes que receberam liraglutida, 63,2% alcançaram uma perda de peso de aproximadamente 5% do seu peso corporal,

em comparação com apenas 27,1% no grupo placebo. Além disso, 33,1% dos participantes tratados com liraglutida apresentaram uma redução de cerca de 10% do peso corporal inicial, enquanto somente 10,6% dos que estavam no grupo placebo atingiram o mesmo resultado.

Semaglutida

Os estudos realizados no âmbito do programa de ensaios clínicos *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP)* analisaram os impactos de uma dose semanal de 2,4 mg de Semaglutida em pessoas com sobrepeso e obesidade. A pesquisa envolveu homens e mulheres que apresentavam sobrepeso ou obesidade, com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, independentemente de estarem recebendo tratamento para essas condições (CHAKHTOURA, 2023).

No ensaio *STEP 1*, a idade média dos participantes foi de 46 anos, com 74% deles sendo mulheres. Esse estudo incluiu sessões individuais de aconselhamento a cada 4 semanas, com o objetivo de ajudar os participantes a seguir uma dieta com um déficit calórico de 500 kcal, além de incentivar a prática de 150 minutos de atividade física por semana. Os resultados do estudo *STEP 1* mostraram uma redução média de peso em 14,8% no grupo que recebeu a intervenção (n = 1.306), enquanto o grupo placebo (n = 655) apresentou uma redução de apenas 2,4% (CHAKHTOURA, 2023).

No estudo *STEP 4*, a idade média dos participantes foi de 46 anos, e 79% deles eram mulheres. Durante o estudo, os participantes seguiram uma dieta hipocalórica, com um déficit de 500 kcal por dia em relação ao gasto energético estimado, e foram incentivados a praticar 150 minutos de atividade física por semana. Além disso, receberam uma dose semanal de 2,4 mg de Semaglutida por 20 semanas, o que resultou

em uma redução média de 10,6% no peso corporal. Após essa fase inicial, os participantes foram divididos aleatoriamente entre dois grupos: um continuou a receber 2,4 mg de Semaglutida (n = 535), enquanto o outro grupo recebeu placebo (n = 268). Na fase pós-randomização, o grupo que continuou com Semaglutida experimentou uma redução adicional de peso de 7,9% ($\pm 8,3\%$), enquanto o grupo placebo apresentou um ganho de peso de 6,9% ($\pm 8,8\%$) (CHAKHTOURA, 2023).

No estudo *STEP 2*, realizado ao longo de 68 semanas, foi observada uma perda de peso corporal significativa entre os grupos. Os participantes que receberam 2,4 mg de Semaglutida perderam em média 9,6% ($\pm 8,0\%$) do peso corporal total, enquanto aqueles que receberam 1,0 mg de Semaglutida tiveram uma perda média de 7,0% ($\pm 8,0\%$). Em comparação, o grupo que recebeu placebo apresentou uma perda de peso de 3,0% ($\pm 8,0\%$). A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) tanto ao comparar as doses de semaglutida entre si quanto em relação ao placebo (CHAKHTOURA, 2023).

No estudo *STEP 8*, foi feita uma comparação entre o uso de semaglutida (2,4 mg semanalmente) e liraglutida (3 mg diariamente), ambos acompanhados por placebos diários e semanais correspondentes, em pacientes com obesidade, com um IMC médio de 37,5 kg/m². Os resultados mostraram que a semaglutida levou a uma perda de peso corporal total maior em comparação à liraglutida, com uma diferença média de 9,4% na perda de peso corporal total ao longo de 68 semanas (CHAKHTOURA, 2023).

Em conclusão, os ensaios *STEP 1*, *2*, *4* e *8* demonstraram que o uso semanal de 2,4 mg de Semaglutida em pacientes obesos e com sobrepeso, sem diabetes, resultou em uma perda média de peso significativa, variando de 14,9% a

17,4% ao longo de 68 semanas. A maioria dos participantes, entre 69% e 79%, alcançou uma redução de peso de 10% ou mais, evidenciando a eficácia do tratamento (ROOMY, 2024).

Tirzepatida

Um grande ensaio controlado envolveu 2.539 adultos com sobrepeso ou obesidade, que foram aleatoriamente divididos em quatro grupos para receber tirzepatida subcutâneo em doses de 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana, ou um placebo, ao longo de 72 semanas. Ao final do estudo, os participantes que receberam 5 mg de tirzepatida apresentaram uma perda média de peso de 15,0%, aqueles com 10 mg de tirzepatida perderam 19,5%, e os que utilizaram 15 mg de tirzepatida tiveram uma perda de 20,9%. Em contraste, o grupo placebo teve uma perda de apenas 3,1% (GUGLIELMI, 2023).

Os ensaios SURMOUNT 1-4 foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança do tirzepatida quando associado a intervenções de estilo de vida, comparando-o com um placebo em pacientes obesos, com ou sem diabetes tipo 2. Em todos esses ensaios, o tratamento com tirzepatida em diferentes dosagens resultou em uma redução significativa do peso corporal, variando de 12% a 20%, enquanto o grupo placebo apresentou uma perda de apenas 3% (ROOMY, 2024). Esses resultados reforçam a eficácia do tirzepatida como uma opção eficaz para a perda de peso em combinação com mudanças no estilo de vida.

Conclui-se que a partir de uma triagem inicial de 209 artigos encontrados nas bases de dados BVS, PubMed e Portal de Periódicos Capes, foram selecionados 15 estudos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. Os estudos selecionados incluíram ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas que compararam a eficácia

dos medicamentos Saxenda (liraglutida), Mounjaro (tirzepatida) e Ozempic (semaglutida) na perda de peso em pacientes com obesidade.

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram analisados de forma narrativa, focando na eficácia dos medicamentos na promoção da perda de peso. A eficácia foi medida principalmente pela redução percentual do peso corporal e pela manutenção dessa perda ao longo do tempo.

Dentre os artigos lidos, houve uma convergência significativa de informações, uma vez que os dados principais de eficácia foram todos descritos a partir de três estudos de destaque: SCALE (liraglutida), STEP (semaglutida) e SURMOUNT (tirzepatida), Quadro 1. Essa convergência de fontes reduziu a quantidade de informações disponíveis para a elaboração da pesquisa e implicou em menor variabilidade de variáveis que poderiam impactar no desempenho dos medicamentos. Além disso, esse fato reflete a necessidade de mais estudos sobre esses medicamentos na literatura científica, a fim de embasar futuras revisões e o uso clínico dessas substâncias.

Os três estudos principais mostraram resultados promissores na eficácia dos análogos de GLP-1 na perda de peso. No estudo *SCALE*, a liraglutida mostrou uma perda de peso média de 5% a 10% após 56 semanas de tratamento. Nos estudos *STEP*, a semaglutida apresentou uma perda média de peso mais alta, variando de 14,9% a 17,4% após 68 semanas. Já no estudo *SURMOUNT*, a tirzepatida demonstrou uma perda média de peso de 12% a 20% após 72 semanas, dependendo da dosagem utilizada.

Portanto, embora todos os três medicamentos tenham se mostrado eficazes na perda de peso, a tirzepatida (Mounjaro) mostrou o maior potencial de redução do peso corporal, seguida pela semaglutida (Ozempic) e pela liraglutida

(Saxenda). Esses resultados sugerem que, embora todos os três medicamentos possam ser eficazes no tratamento da obesidade, a escolha entre eles pode depender de fatores individuais, como tolerabilidade, efeitos colaterais, preferências do paciente e custo. A revisão também destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento da obesidade, combinando medicamentos com mudanças no estilo de vida para otimizar os resultados.

Por conseguinte, os achados desta revisão indicam que, apesar das evidências promissoras, ainda há uma necessidade crítica de mais estudos de alta qualidade que comparem diretamente esses agentes e explorem suas eficácias a longo prazo, bem como suas implicações na prática clínica.

CONCLUSÃO

Durante o processo de confecção deste artigo, ficou evidenciado a importância clínica dos fármacos analisados para o tratamento da obesidade (IMC igual ou superior a 30 kg/m²). Uma vez que, em todos os estudos supracitados indicaram resultados muito superiores, em relação ao percentual de peso perdido com o uso dos medicamentos, quando comparados com os grupos placebo estudados.

Considerando que 13% da população global vive com obesidade (PAPAMARGARITIS,

2024) a busca por tratamentos eficazes e seguros, é um desafio que vem sendo superado com o uso dos análogos de GLP-1.

Embora o Saxenda (liraglutida) proporcione a menor perda percentual de peso, entre os analisados, seus resultados são significativos, quando comparados apenas com mudanças de estilo de vida. Mostrando um impacto significativo no tratamento de pacientes sem acesso às outras medicações.

O Ozempic (semaglutida), apresenta algumas vantagens sobre a liraglutida, as quais vão além da maior perda percentual de peso, a aplicação semanal e não diária, que proporciona um conforto maior para o paciente e a possibilidade de gerenciar melhor os efeitos adversos, ajudando assim no aumento da adesão e manutenção do tratamento.

Já o Mounjaro (tirzepatida), mostrou – se a melhor opção medicamentosa disponível até o momento. Proporcionando uma perda percentual de peso notavelmente maior que as outras duas opções, com efeitos adversos e aplicação semelhante aos da semaglutida.

É de suma importância que estudos comparando tais medicamentos, em uso de longo prazo, sejam realizados, pois apenas dessa maneira, será possível compreender os reais efeitos desses tratamentos no combate a obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAYS, HE.; FITCH, A.; CHRISTENSEN, S. *et al.* Anti-obesity medications and investigational agents: an Obesity Medicine Association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars*, v. 2, p. 100018, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2022.100018>.

BESHIR, A.; ELNOUR, AA.; SOORYA, A. *et al.* A narrative review of approved and emerging anti-obesity medications. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 31, p. 101757, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101757>.

CAKLILI, OT.; CESUR, M.; MIKHAILIDIS, DP. *et al.* Novel anti-obesity therapies and their different effects and safety profiles: a critical overview. *Obesity Reviews*, v. 16, p. 1767-1774, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S392684>.

CHAKHTOURA, M.; HABER, R.; GHEZZAWI, M. *et al.* Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *Pharmacotherapy of Obesity*, v. 58, p. 101882, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>.

GUGLIELMI, V.; BUSETTO, L.; SBRACCIA, P. *et al.* Beyond weight loss: added benefits could guide the choice of anti-obesity medications. *Obesity Reviews*, v. 12, p. 127-146, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00502-7>

JABBOUR, S.; PAIK, JS.; ALEPPO, G. *et al.* Switching to tirzepatide 5 mg from GLP-1 RAs: Clinical expectations in the first 12 weeks of treatment. *Endocrine Practice*, v. 30, p. 701-709, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.05.005>.

LAFFERTY, RA.; FLATT, PR.; IRWIN, N. GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 24, p. 587-597, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2192865>.

MOLL, H.; FREY, E.; GERBER, P. *et al.* GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit-harm modelling study. *EClinicalMedicine*, v. 73, p. 102661, 2024. DOI: [1016/j.eclinm.2024](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024).

NUAKO, A.; TU, L.; CAMPOVERDE, KJ. *et al.* Pharmacologic treatment of obesity in reproductive aged women. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, v. 12, p. 138-146, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13669-023-00350-1>.

PAPAMARGARITIS, D.; ROUX, L.; HOLST, JJ. *et al.* New therapies for obesity. *Cardiovascular Research*, v. 119, p. 2825-2842, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac176>.

POPOVICIU, MS.; PĂDURARU, L.; YAHYA, G. *et al.* Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 10449, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310449>.

ROOMY, MA.; HUSSAIN, K.; BEHBEHANI, HM. *et al.* Therapeutic advances in obesity management: an overview of the therapeutic interventions. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1364503, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1364503>.

ZAKARIA, H.; ALSHEHHI, S.; CACCELLI, M. *et al.* Effectiveness of a hybrid approach in integrating GLP-1 agonists and lifestyle guidance for obesity and pre-diabetes management: RWE retrospective study. *Metabolism Open*, v. 22, p. 100283, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100283>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 8

HIPOPITUITARISMO SECUNDÁRIO À SÍNDROME DE SHEEHAN: CONDUTAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

LUIS FELIPE CUTRIM MARTINS¹
LUIS HENRIQUE RIOS MOREIRA REGO¹
ESTER SOARES BATISTA DA COSTA¹
AMANDA EVANGELISTA PINTO TUPINAMBÁ¹
JULIA DA SILVA FERNANDES DIAS¹
MARIA ANTÔNIA OLIVEIRA MACHADO PEREIRA¹
MARIA JOSÉ NEVES OSTERNO AGUIAR¹
LUMA NEVES OSTERNO AGUIAR¹
MARISA CORAGEM ALVES DE OLIVEIRA¹
JUCIMAR MILHOMEM COELHO SOBRINHO¹
DAYENE MELLO DE MENESES¹
MARINA FARIAS DE PAIVA¹
LUÍSA LACERDA DA SILVA¹
VANESSA DA SILVA OLIVEIRA¹
VÂNIA DA SILVA OLIVEIRA¹

¹Discente - Medicina na Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e Saúde do Piauí (FAHESP – IESVAP)

Palavras-chave: Hipopituitarismo; Doenças do Sistema Endócrino; Hipófise

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.8

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sheehan é uma condição rara que ocorre principalmente após complicações obstétricas, como hemorragia pós-parto e choque hipovolêmico, levando à necrose da hipófise anterior. Essa lesão hipófise-vascular resulta em hipopituitarismo, uma deficiência de múltiplos hormônios secretados pela hipófise. A fisiopatologia da síndrome envolve a redução do suprimento sanguíneo para a glândula hipófise, com comprometimento progressivo da função hormonal, afetando a produção de ACTH, TSH, LH, FSH, GH e prolactina, essenciais para o equilíbrio metabólico e reprodutivo do corpo (MEJÍA VÁSCONEZ *et al*, 2018).

Nesse contexto, o hipopituitarismo secundário à Síndrome de Sheehan pode se manifestar de forma aguda ou crônica, variando desde sintomas sutis, como fadiga, até apresentações mais graves, como insuficiência adrenal. Um dos sinais clássicos da condição é a incapacidade de amamentar após o parto, devido à deficiência de prolactina. No entanto, o diagnóstico muitas vezes é retardado, pois os sintomas podem evoluir lentamente ao longo do tempo. Para confirmar o diagnóstico, são necessários exames laboratoriais detalhados para avaliar os níveis hormonais e, em alguns casos, testes dinâmicos para avaliar a resposta funcional da hipófise. A ressonância magnética é uma ferramenta crucial para visualizar alterações estruturais na glândula (ANDRADE *et al*, 2023).

O tratamento do hipopituitarismo envolve a reposição hormonal personalizada, conforme as deficiências hormonais identificadas. Isso inclui corticoides para corrigir a insuficiência adrenal, levotiroxina para o hipotireoidismo central e, em alguns casos, reposição de hormônios sexuais e hormônio de crescimento. O manejo adequado é essencial para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações a longo

prazo, como osteoporose e doenças cardiovasculares. Além do acompanhamento clínico e laboratorial, é importante o suporte psicossocial, uma vez que a doença pode afetar profundamente o bem-estar emocional dos pacientes (GASPAR, 2018).

Embora o diagnóstico precoce e o tratamento adequado possam proporcionar uma vida relativamente normal, a falta de atenção a essa condição pode levar a consequências graves. Pesquisas recentes buscam desenvolver terapias mais avançadas e explorar o potencial de regeneração hipófise, destacando a relevância contínua do estudo da Síndrome de Sheehan na endocrinologia (PANDEY *et al*, 2024).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica acerca dos aspectos clínicos da Síndrome de Sheehan, colaborando para uma melhor compreensão da sua abordagem diagnóstica e das condutas terapêuticas recomendadas.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa, com realização de interpretação e análise dos elementos obtidos. A pergunta norteadora do estudo foi: “Quais as condutas diagnósticas e terapêuticas recomendadas na abordagem de pacientes com Síndrome de Sheehan?”. As etapas para a realização do estudo foram as seguintes: identificação do tema, seleção da hipótese ou questão de pesquisa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão, definição das informações e estudos clínicos a serem incluídos no presente estudo de revisão, interpretação dos resultados e apresentação da revisão com síntese do conhecimento.

1ª Etapa: Primeiro, foi definido o tema para dar início à elaboração da revisão integrativa e seguir para as etapas subsequentes do estudo, formulando-se a pergunta norteadora. Desta

forma, em relação ao tema escolhido, a pergunta norteadora foi: “Quais as condutas diagnósticas e terapêuticas recomendadas na abordagem de pacientes com Síndrome de Sheehan?”.

2ª Etapa: Posteriormente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, a partir do levantamento de artigos científicos encontrados nas principais plataformas de busca de artigos científicos: *ScienceDirect*, PubMed, SciELO e BIREME, no período de 2017 a 2024, sendo estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, definição das informações e estudos clínicos a serem incluídos no presente estudo. Foram usados termos presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles: hipopituitarismo, doenças do sistema endócrino e hipófise, em português, inglês e espanhol junto ao operador Booleano "e" em todas as bases, eventualmente associando-se os termos com o uso de aspas (“”). Tendo em vista a necessidade de realizar uma busca mais ampla, tais palavras-chave e o operador Booleano foram sempre utilizados no campo de busca relacionado ao resumo. Esses descritores foram combinados com intuito de encontrar o maior número possível de publicações adequadas para a revisão. Foram selecionados os estudos escritos no período de 2017 a 2024, escritos nos idiomas português, espanhol ou inglês, que possuíam acesso gratuito e não apresentavam versões duplicadas. Artigos que não atenderam a todos os critérios de inclusão mencionados foram excluídos, sendo selecionados 10 artigos após a análise seletiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia da Síndrome de Sheehan está intimamente relacionada à interrupção do suprimento sanguíneo para a glândula hipófise, um fenômeno que ocorre geralmente após uma

hemorragia grave durante o parto. A hipófise anterior, que é mais vulnerável à isquemia do que a posterior devido ao seu suprimento sanguíneo peculiar, depende de uma rede portal hipofisária de vasos finos que se originam da artéria hipofisária superior. Durante um evento de choque hipovolêmico, como ocorre em uma hemorragia obstétrica, essa circulação sanguínea fica comprometida, resultando em isquemia da hipófise anterior e posterior necrose de suas células (MEJÍA VÁSCONEZ *et al*, 2018).

Essa necrose prejudica a capacidade da hipófise de secretar hormônios essenciais, como o ACTH, TSH, LH, FSH, GH e prolactina. A hipófise anterior é responsável pela produção desses hormônios, que regulam importantes funções metabólicas, reprodutivas e de crescimento. A gravidade da lesão hipófise-vascular depende da extensão da hemorragia e do tempo de duração da hipotensão, e pode variar de uma destruição parcial a total da hipófise. A hipófise posterior geralmente é poupada devido ao seu suprimento sanguíneo direto pela artéria hipofisária inferior, o que explica por que o diabetes insipidus central não é uma característica comum da Síndrome de Sheehan (DE OLIVEIRA *et al*, 2024).

A lesão hipófise-vascular induzida pela hipoperfusão resulta em uma destruição gradual ou súbita das células endócrinas, levando a um quadro de hipopituitarismo, que pode se manifestar de forma tardia ou imediata após o parto. Em algumas mulheres, os sintomas podem ser leves e não detectados até anos depois, enquanto em outros casos a insuficiência hormonal aguda pode surgir logo após o parto. A consequência final é uma deficiência hormonal múltipla, cujas repercussões clínicas variam dependendo de quais hormônios estão mais afetados e do grau de lesão hipófise (MEJÍA VÁSCONEZ *et al*, 2018).

Manifestações Clínicas

O quadro clínico da Síndrome de Sheehan é marcado por uma ampla gama de sintomas relacionados à deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, sendo as manifestações clínicas diretamente proporcionais ao grau de comprometimento da glândula. Uma das características mais clássicas da síndrome é a incapacidade de amamentar após o parto, resultado da deficiência de prolactina, que é responsável pela produção de leite materno. Esse sintoma frequentemente é o primeiro a ser percebido, especialmente em casos mais graves. Além disso, a amenorreia ou oligomenorreia pós-parto é outro sinal comum, relacionado à deficiência dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH), o que também afeta a função ovariana e a fertilidade futura (VASCONCELOS *et al*, 2024).

Além disso, a insuficiência adrenal secundária à deficiência de ACTH pode se manifestar como fadiga extrema, fraqueza, hipotensão e hipoglicemia, sendo um dos componentes mais graves do hipopituitarismo. A falta de cortisol, que é vital para o equilíbrio metabólico e a resposta ao estresse, pode inclusive colocar a vida da paciente em risco se não for diagnosticada e tratada adequadamente. Já a deficiência de TSH resulta em hipotireoidismo central, causando sintomas como intolerância ao frio, ganho de peso, pele seca, constipação e letargia, que podem ser confundidos com outras condições, retardando o diagnóstico. A deficiência de GH, mais difícil de identificar clinicamente em adultos, pode contribuir para a fadiga, alterações na composição corporal e diminuição da massa muscular (MATSUZAKI *et al*, 2017).

A apresentação clínica da Síndrome de Sheehan pode variar desde manifestações precoces, logo após o parto, até sintomas tardios que só se tornam evidentes muitos anos depois. Nos casos precoces, além da falha na lactação,

é possível observar sinais de colapso circulatório, com hipotensão persistente e sintomas de insuficiência adrenal aguda. No entanto, em muitos casos, o hipopituitarismo evolui de maneira mais insidiosa, com sintomas vagos, como cansaço e distúrbios menstruais, que podem ser negligenciados tanto pelas pacientes quanto pelos médicos. Essas apresentações tardias são mais sutis e muitas vezes só são diagnosticadas após anos de investigações infrutíferas para outros problemas clínicos. Portanto, a Síndrome de Sheehan, embora clássica em seu quadro clínico, muitas vezes é subdiagnosticada devido à natureza lenta e progressiva da disfunção hipofisária em muitos casos (VASCONCELOS *et al*, 2024).

Abordagem Diagnóstica

A abordagem diagnóstica da Síndrome de Sheehan envolve uma combinação de exames laboratoriais e de imagem, além de uma avaliação clínica detalhada baseada no histórico obstétrico da paciente e nos sintomas sugestivos de hipopituitarismo. Inicialmente, os exames laboratoriais são fundamentais para identificar as deficiências hormonais que caracterizam o hipopituitarismo. Isso inclui a dosagem de hormônios como cortisol, ACTH, TSH, T4 livre, LH, FSH, prolactina e GH. Em muitos casos, os níveis basais desses hormônios já revelam um padrão de deficiência múltipla, mas, em situações mais sutis, podem ser necessários testes dinâmicos para avaliar a resposta da hipófise ao estímulo e confirmar o diagnóstico. Por exemplo, testes de estimulação com ACTH ou TRH podem ser realizados para avaliar a função do eixo adrenal e tireoidiano, respectivamente (SIDDIQUI *et al*, 2022).

Além dos exames laboratoriais, a ressonância magnética (RM) da hipófise é uma ferramenta indispensável para confirmar a presença

de alterações estruturais na glândula. Na Síndrome de Sheehan, a RM pode revelar uma hipófise atrófica ou de dimensões reduzidas, muitas vezes com sinais de lesão isquêmica prévia, como uma sela turca vazia parcial ou completa. Essas alterações são típicas da necrose hipófise causada pela hipoperfusão durante o episódio de hemorragia pós-parto. A imagem, portanto, complementa os achados clínicos e laboratoriais, fornecendo uma visão anatômica da glândula e ajudando a excluir outras possíveis causas de hipopituitarismo (LEAL *et al*, 2023).

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Sheehan inclui outras causas de hipopituitarismo, como tumores hipofisários, traumatismos cranianos, doenças autoimunes (hipofisite linfocítica) e infiltração da hipófise por doenças sistêmicas, como sarcoidose ou hemocromatose. Além disso, é importante diferenciar a condição de outras causas de insuficiência adrenal e hipotireoidismo, que podem apresentar sintomas semelhantes. A distinção é feita com base no histórico obstétrico, no padrão de deficiências hormonais e nos achados de imagem. Assim, a combinação de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos é essencial para estabelecer o diagnóstico preciso da Síndrome de Sheehan e guiar o manejo adequado da paciente (PANDEY *et al*, 2024).

Condutas Terapêuticas

O tratamento da Síndrome de Sheehan é focado na reposição dos hormônios que a hipófise não consegue mais produzir em quantidades adequadas. A reposição hormonal é a base das condutas terapêuticas e deve ser personalizada de acordo com as deficiências específicas identificadas em cada paciente. Uma das primeiras medidas costuma ser a reposição de glicocorticoides, como a hidrocortisona ou prednisona, para corrigir a insuficiência adrenal causada

pela deficiência de ACTH. Esse passo é fundamental para restaurar os níveis de cortisol, prevenindo crises adrenais e melhorando a resposta ao estresse. Nos casos graves, essa reposição pode ser iniciada de forma emergencial (PERINI; BARGHOUTH; JAISWAL, 2021).

Além disso, a deficiência de TSH, que leva ao hipotireoidismo central, é tratada com levotiroxina. No entanto, é importante que a reposição de corticoides seja sempre priorizada antes da levotiroxina para evitar precipitar uma crise adrenal. A dose de levotiroxina deve ser ajustada com base nos níveis de T4 livre, uma vez que o TSH não é confiável para o monitoramento em pacientes com hipopituitarismo (GASPAR, 2018).

Quando há deficiência de LH e FSH, que afeta a função reprodutiva e os níveis de estrogênio, pode ser necessária a terapia de reposição hormonal com estrogênio e progesterona. Esse tratamento não apenas ajuda a restaurar o ciclo menstrual em mulheres em idade fértil, mas também é essencial para a manutenção da saúde óssea e cardiovascular. Em mulheres que desejam engravidar, podem ser necessários tratamentos mais específicos com gonadotrofinas para induzir a ovulação (PERINI; BARGHOUTH; JAISWAL, 2021).

Em pacientes com deficiência de GH, pode-se considerar a reposição de hormônio de crescimento, embora o uso em adultos seja mais controverso e frequentemente reservado para casos com sintomas significativos, como baixa qualidade de vida, fraqueza muscular e alterações na composição corporal. A decisão de iniciar a reposição de GH é feita com base em testes dinâmicos que confirmem a deficiência e na avaliação dos benefícios potenciais versus os riscos (DE OLIVEIRA *et al*, 2024).

Além da reposição hormonal, o acompanhamento clínico regular é crucial para ajustar

as doses conforme necessário, monitorar a resposta ao tratamento e avaliar possíveis efeitos colaterais. As pacientes devem ser educadas sobre a importância de aumentar temporariamente as doses de corticoides em situações de estresse, como cirurgias ou infecções, para prevenir descompensações graves. A qualidade de vida e o bem-estar emocional também são uma preocupação importante, e suporte psicossocial pode ser necessário para lidar com o impacto da doença crônica. Assim, o tratamento da Síndrome de Sheehan exige uma abordagem multidisciplinar e contínua, com o objetivo de restaurar o equilíbrio hormonal e melhorar a saúde geral da paciente (GASPAR, 2018).

Considerações Obstétricas

Mulheres com histórico de Síndrome de Sheehan que desejam engravidar ou que já estão grávidas exigem cuidados especiais e monitoramento rigoroso ao longo da gestação. Devido à insuficiência hipofisária, essas pacientes podem apresentar dificuldades na concepção, sobretudo em decorrência da deficiência de LH e FSH, que afeta a ovulação. Para algumas mulheres, pode ser necessário o uso de gonadotrofinas ou outras intervenções de fertilidade para induzir a ovulação e permitir a gestação. Uma vez grávidas, é essencial um acompanhamento endocrinológico cuidadoso, com reposição hormonal ajustada para garantir que os níveis de hormônios essenciais, como cortisol, tireoidianos e estrogênio, estejam adequados para suportar a gestação e o desenvolvimento fetal (MEJÍA VÁSCONEZ *et al*, 2018).

Durante a gravidez, o manejo da reposição de glicocorticoides, como hidrocortisona, é particularmente importante, uma vez que o aumento da demanda metabólica e o estresse fisiológico da gestação requerem ajustes nas doses para evitar crises adrenais. As pacientes devem ser monitoradas regularmente para que as doses

de corticoides sejam adequadas, especialmente no terceiro trimestre, quando o risco de descompensação aumenta. Da mesma forma, a reposição de levotiroxina para o hipotireoidismo central deve ser revisada periodicamente, uma vez que as necessidades de hormônios tireoidianos aumentam durante a gestação. Manter os níveis adequados de T4 livre é crucial para evitar complicações maternas e garantir o desenvolvimento neurocognitivo normal do feto (MATSUZAKI *et al*, 2017).

Em relação aos riscos obstétricos, mulheres com Síndrome de Sheehan têm maior propensão a complicações durante o parto, como maior risco de hemorragia pós-parto. Isso se deve à fragilidade fisiológica causada pelo hipopituitarismo, somada ao potencial para desequilíbrios hormonais. Por isso, é fundamental que essas pacientes sejam acompanhadas de perto por uma equipe multidisciplinar, incluindo endocrinologistas e obstetras experientes, e que o parto ocorra em um ambiente hospitalar com suporte adequado. A equipe médica deve estar preparada para lidar com emergências, como a necessidade de reposição rápida de corticoides em caso de estresse agudo durante o trabalho de parto ou hemorragia significativa (MEJÍA VÁSCONEZ *et al*, 2018).

O pós-parto também requer atenção especial. Além da necessidade de monitoramento contínuo das dosagens hormonais, a paciente deve ser observada quanto à lactação, já que a incapacidade de amamentar é um sinal comum da insuficiência hipofisária. Em resumo, o manejo de futuras gestações em mulheres com Síndrome de Sheehan exige planejamento cuidadoso, ajustes terapêuticos individualizados e vigilância constante para minimizar riscos e garantir o bem-estar da mãe e do bebê (MATSUZAKI *et al*, 2017).

CONCLUSÃO

Este estudo sobre a Síndrome de Sheehan evidencia que o hipopituitarismo secundário à necrose hipófise após hemorragia obstétrica é uma condição subdiagnosticada, cujas manifestações clínicas variam desde sintomas sutis até insuficiências hormonais graves. A abordagem diagnóstica precisa incluir exames laboratoriais e de imagem, sendo o tratamento fundamentado na reposição hormonal. Observa-se que a detecção precoce e o manejo adequado da síndrome são cruciais para evitar complicações a longo prazo, como insuficiência adrenal e infertilidade. Além disso, a análise das condutas terapêuticas aponta para a importância do ajuste

individualizado das doses hormonais, especialmente em futuras gestações, quando o acompanhamento especializado pode reduzir o risco de complicações obstétricas.

Com base nesses achados, a necessidade de estudos futuros é evidente, principalmente em relação ao desenvolvimento de terapias regenerativas da hipófise, que poderiam revolucionar o tratamento dessa síndrome. Além disso, novos estudos focados em estratégias para melhorar a qualidade de vida e a saúde reprodutiva dessas mulheres, considerando o impacto psicológico e físico do hipopituitarismo crônico, são fundamentais para ampliar o entendimento e as abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, TG. *et al.* Síndrome de Sheehan: a propósito de um caso clínico. *Revista Científica do Hospital e Maternidade José Martiniano Alencar*, v. 4, n. 1, p. 49, 2023. DOI: <https://doi.org/10.54257/2965-0585.v4.i1.72>.

DE OLIVEIRA, RM. *et al.* SÍNDROME DE SHEEHAN: REVISÃO DE LITERATURA. *REVISTA FOCO*, v. 17, n. 7 Edição Especial, p. e5567-e5567, 2024. DOI: <https://doi.org/10.54751/revistafoco.ed.esp-034>.

GASPAR, BE. Diagnosis and treatment challenges of Sheehan's syndrome. *Front Womens Health*, v. 3, n. 3, p. 1-5, 2018.

LEAL, RM. *et al.* Síndrome de Sheehan, um relato de caso. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 3, p. 9314-9323, 2023. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n3-031>.

MATSUZAKI, S *et al.* A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 17, p. 1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12-884-017-1380-y>.

MEJÍA VÁSCONEZ, SI. *et al.* Panhipopituitarismo secundario a síndrome de sheehan. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Medicina.

PANDEY, A *et al.* A Diagnosis of Sheehan's Syndrome: Better Late Than Never. *Journal of Mid-life Health*, v. 15, n. 2, p. 128-130, 2024. DOI: https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_66_24.

PERINI, J; BARGHOUTHI, N; JAISWAL, G. Pituitary emergencies: Sheehan's syndrome and apoplexy. In: *Endocrine Diseases in Pregnancy and the Postpartum Period*. CRC Press, 2021. p. 142-146.

SIDDIQUI, SS. *et al.* A challenging diagnosis of Sheehan's syndrome in non-obstetric critical care and emergency settings: a case series of five patients with varied presentations. *The Journal of Critical Care Medicine*, v. 8, n. 3, p. 214-222, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2478/jccm-2022-0018>.

VASCONCELOS, AL *et al.* A Case Report of Sheehan Syndrome: A Rare Cause of Hypopituitarism. *Cureus*, v. 16, n. 2, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.53544>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 9

TERAPIAS DE REPOSIÇÃO HORMONAL MAIS COMUNS NA CLÍNICA

DANIEL PARANHOS GARCIA SILVA¹
DIOGO OLIVEIRA SANTOS¹
GABRIELLA EMY SAKAKI¹
GABRIELLE ADRIANI MELO MARCELINO¹
ISABELA VASCONCELOS DE LIMA¹
ISABELLA FERNANDES CARVALHO¹
JHONY PEREIRA CARDOSO¹
JOÃO CARLOS DA SILVA¹
JÚLIA DE OLIVEIRA MACHADO¹
MARIA EDUARDA NADUR VARGINHA¹
MARIANA MINANTE KHALIL¹
MATEUS BORGES DA SILVA¹
RAFAEL DA SILVA CLEMENTE¹
VÍTOR DINIZ GONZAGA¹
RENATO RIZO VENTURA²

¹Discente – Medicina da Universidade Federal de Alfenas

²Docente – Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de Alfenas

Palavras-chave: Hormônios; Menopausa; Testosterona

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.9

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é uma abordagem médica usada para tratar deficiências hormonais, de forma a aliviar sintomas e prevenir complicações associadas a uma menor produção de hormônios no corpo.

Na mulher em menopausa, a TRH envolve a administração de estrogênio e progesterona sintéticos ou bioidênticos, com o objetivo de aliviar sintomas como fogachos, além de prevenir problemas a longo prazo, como doenças cardiovasculares e osteoporose (HODIS & MACK, 2022; VIGNESWARAN & HAMODA, 2022). A TRH tem sido amplamente empregada desde a década de 1960, no entanto, relacionou-se a utilização desses hormônios com o aumento do risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares, o que reduziu a frequência da reposição hormonal em mulheres menopausadas dentre a sociedade médica (GERSH & LAVIE, 2020). Porém, estudos recentes indicam que a TRH pode ser mais segura e eficaz quando iniciada logo após o início da menopausa, geralmente em mulheres mais jovens, além de ajudar a prevenir a osteoporose e reduzir o risco de fraturas (HODIS & MACK, 2022; VIGNESWARAN & HAMODA, 2022).

Em pacientes com hipotireoidismo, a TRH consiste na reposição de hormônios tireoidianos, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), importantíssimos para o metabolismo e manutenção funcional do organismo (WOLFF *et al.*, 2022). A reposição de hormônios tireoidianos com T4, embora seja eficaz na maioria dos casos, uma parte dos pacientes continua a apresentar sintomas, o que pode levar à complementação de terapias combinadas com o hormônio T3, embora essa prática ainda gere discussões na literatura médica (WOLFF *et al.*, 2022; JONKLAAS, 2022).

A TRT (terapia de reposição de testosterona), indicada principalmente para homens com hipogonadismo, é voltada a fim de corrigir níveis insuficientes desse hormônio no corpo masculino, melhorando sintomas como disfunção erétil, redução da libido, alterações de humor e perda de massa muscular, de maneira que resulta na regulação dos níveis hormonais e na melhora da qualidade de vida dos pacientes (BARBONETTI *et al.*, 2020). A reposição de testosterona começou a ser usada há mais de 70 anos, porém, nas últimas décadas, passou por avanços com novas formulações introduzidas para otimizar os níveis hormonais e minimizar efeitos colaterais nos usuários (JAYASENA *et al.*, 2022).

Já a reposição do hormônio de crescimento (GH) é indicada para pessoas com insuficiência desse hormônio, de maneira que ajudará, principalmente, no crescimento infantil e na regulação do metabolismo e da composição corporal em adultos (HO & O'SULLIVAN, *et al.*, 2023). O GH tem efeitos pleiotrópicos, sendo que ele não irá influenciar apenas o crescimento estrutural do indivíduo, mas também o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos, além de melhorar a capacidade física e cardiovascular (HO, *et al.*, 2023).

Desta forma, a TRH é uma intervenção personalizada que tem como objetivo tratar as deficiências hormonais, sempre levando em conta os benefícios e riscos para cada indivíduo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir das bases dados: *Service of the United States Library of Medicine* (PUBMED), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), com o intuito de reunir

achados de estudos desenvolvidos mediante diferentes metodologias, possibilitando a análise e síntese dos principais resultados das pesquisas disponíveis.

Os artigos foram coletados durante o mês de outubro de 2024 e, para isso, foram usados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): a) Português: “terapia de reposição hormonal”, “menopausa”, “T4”, “testosterona”, “GH”; b) Inglês: “*hormone replacement therapy*”, “*menopause*”; “T4”, “*testosterone*”; “GH”. As referidas palavras chaves foram combinadas utilizando o operador booleano “AND”, utilizado para garantir que as pesquisas incluíssem estudos sobre terapia de reposição hormonal e menopausa, enquanto o operador “OR” foi usado para ampliar a busca e incluir também estudos relacionados a T4, testosterona ou GH.

Definiram-se os seguintes critérios de inclusão: a) artigos publicados na íntegra no período de 2020 a 2024; b) disponíveis eletronicamente e gratuitamente; c) em português e/ou inglês; d) com os descritores presentes no título e/ou resumo; e) ensaios controlados randomizados. Foram excluídos os artigos duplicados, os que não continham resumo, os que fugiam à temática da revisão, meta-análises, ensaios clínicos, resenhas, revisões, teses e dissertações.

Foram utilizadas três etapas para a seleção dos artigos: a primeira consistiu na pesquisa nos bancos de dados utilizando os descritores e os critérios de inclusão, e, neste processo, 76.274 estudos foram encontrados. A segunda etapa se baseou na leitura dos títulos e resumos dos artigos, sendo que foram descartados 75.938 mediante os critérios de exclusão. A terceira etapa se caracterizou pela leitura completa, minuciosa e crítica dos 336 artigos selecionados na etapa anterior, possibilitando o descarte de estudos que não se adequam ao objetivo do trabalho, permanecendo apenas 31 publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa

Indicações e Benefícios da TRH em Mulheres Menopausadas

A menopausa é uma fase marcada pela queda dos níveis séricos de estrogênio e progesterona no organismo feminino. Para contornar os sintomas dessa fase, pode-se realizar a TRH nas mulheres menopausadas, geralmente com reposição de estrogênio e progesterona (SRI-PRASERT *et al.*, 2020).

As indicações aprovadas pelo “*Food and Drug Administration*” (FDA) para a TRH pós-menopausa permanecem limitadas aos sintomas vasomotores, como as ondas de calor, e à prevenção da perda óssea em mulheres com alto risco de osteoporose. Porém, novos estudos sugerem que a terapia hormonal também pode ter benefícios importantes para o humor nessa população, que está significativamente em maior risco de desenvolver sintomas depressivos e depressão clínica (GORDON *et al.*, 2020).

Por meio do aumento dos níveis séricos de estradiol (E2) em mulheres menopausadas, a TRH é eficaz no alívio de ondas de calor e de sintomas urogenitais, além de apresentar benefícios relacionados ao metabolismo lipídico e à prevenção de osteoporose e doenças cardiovasculares (SPRIPRASERT *et al.*, 2020). A terapia de reposição de estrogênio demonstrou também melhorar artralguas e saúde das articulações nesse grupo (CARTHCART-RAKE *et al.*, 2020).

Além disso, alguns estudos recentes avaliam a eficácia da suplementação de testosterona no alívio dos sintomas de deficiência hormonal. Andrógenos, especialmente testosterona e dihidrotestosterona, parecem ser importantes para contrabalançar as citocinas pró-inflamatórias que levam à dor e danos nas articulações e

para melhoria nos sintomas urogenitais adversos (poliúria, incontinência urinária de esforço e secura vaginal) (CATHCART-RAKE *et al.*, 2020).

Prevenção de Demência

Mudanças cognitivas são frequentemente relatadas durante a transição menopausal, como declínios na velocidade de processamento e na memória. Ainda há dúvidas se a TRH menopausal impacta esses declínios (KLING *et al.*, 2023).

Estudos mais atuais em mulheres recentemente pós-menopausadas, cognitivamente saudáveis e com baixo risco cardiovascular, demonstraram que a taxa de mudança na cognição foi independente da TRH ao longo de quatro anos, que incluiu duas formas de estrogênios, CEE e E2, e ambas as vias de administração, oral e transdérmica. Esses resultados sugerem que a TRH pós-menopausa pode não afetar a projeção do desempenho cognitivo. No entanto, essas descobertas apoiam a hipótese de que os níveis endógenos de estrona (E1), o metabolismo da E1 ou fatores secundários associados a elevações na E1 podem afetar vários domínios cognitivos, assim como já descoberto em roedores, independentemente do estado de terapia hormonal, fatores fisiológicos que alteram os níveis de hormônios endógenos, como adiposidade central, resistência à insulina, determinantes genéticos ou outros fenômenos que alteram o metabolismo hormonal, e isso deve ser explorado mais a fundo (KLING *et al.*, 2023).

Prevenção de Doenças Cardiovasculares

O impacto da terapia de reposição estrogênica (ERT) pós-menopausa na saúde cardiovascular (CV) continua a ser controverso (VAISAR *et al.* 2020). No entanto, a queda de estrogênio nas mulheres menopausadas é um fator contribuinte para o fato de que doenças cardiovasculares matam mais mulheres que homens,

o que é reforçado pela rápida aceleração na incidência de doenças cardiovasculares após a menopausa (GORDON *et al.*, 2021).

Deposição de gordura ao redor do coração e aterosclerose, medida pela espessura da íntima-média carotídea (CIMT), aceleram após a menopausa, mas a TRH pode desacelerar esses processos, dependendo dos hormônios e das vias de administração escolhidas. Em relação à aterosclerose, foram identificados aumentos significativos na CIMT após a menopausa em comparação com o estado pré-menopausal, independentemente do envelhecimento. Além disso, esse grupo apresenta maior gordura visceral abdominal e maior deposição de gordura ao redor do coração do que as mulheres pré-menopausa (KHOUDARY *et al.*, 2020).

Um estudo recente examinou o efeito da TRH com estrogênio transdérmico (TE) e progesterona micronizada intermitente (IMP) em mulheres peri-menopáusicas e recém pós-menopausadas nos mecanismos envolvidos na patogênese da aterosclerose e da doença arterial, e os resultados sugerem que TE e IMP administradas próximo ao início da menopausa podem contribuir para prevenir a doença arterial e a aterosclerose (GORDON *et al.*, 2021).

Naturalmente, a menopausa aumenta os níveis séricos de HDL e capacidade de efluxo do colesterol, um efeito que é revogado pelo estrogênio transdérmico, embora ele leve a mudanças favoráveis nos riscos cardiovasculares (VAISAR *et al.*, 2021).

Principais Riscos da TRH em Mulheres Menopausadas

A Iniciativa de Saúde da Mulher (WHI), que teve como objetivo testar os benefícios cardiovasculares da terapia hormonal pós-menopáusicas, trouxe que a terapia hormonal aumenta o risco de câncer de mama, tromboembolismo

venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, o que limitou drasticamente a prescrição e o estudo da terapia hormonal pós-menopáusia (GORDON *et al.*, 2020).

Critérios para maximizar os benefícios e minimizar os riscos, incluindo a escolha do hormônio, via de administração e momento de início da TRH

A Sociedade Norte Americana de Menopausa, em 2017, recomendou que a TRH deveria ser individualizada para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. A “*estrogen threshold hypothesis*” postula que cada órgão e tecido varia em sensibilidade aos níveis séricos de estradiol. Esses níveis podem ser influenciados por outros fatores para além da menopausa e da TRH, como características demográficas, particularidades clínicas, metabolismo hepático e renal (SRIPRASERT *et al.*, 2020).

Fatores como o maior IMC, o maior peso, o uso de álcool, o fumo e o uso de medicamentos anti-hipertensivos foram associados à alteração nos níveis séricos de estradiol em mulheres pós-menopausa sob TRH e, por isso, a obtenção de níveis adequados de estrogênio pode ser maximizada através da intervenção personalizada (SRIPRASERT *et al.*, 2020).

Além disso, é recomendado iniciar a TRH em até 10 anos após o início da menopausa, pois a “*timing hypothesis*” postula que os efeitos da TRH para prevenir doenças cardiovasculares estão presentes nas mulheres que começam a receber TRH nesse período (GORDON *et al.*, 2020).

Evidências têm mostrado que a via de administração do hormônio é um importante moderador dos efeitos cardiovasculares da TRH, com o estrogênio transdérmico e a progesterona micronizada, intermitente introduzidos perto do

início da menopausa, estão associados ao menor risco de doenças cardiovasculares e a benefícios arteriais (GORDON *et al.*, 2020).

Terapia de Reposição Hormonal para Hipotireoidismo

A utilização da Levotiroxina (L-T4) é padrão ouro no tratamento para o hipotireoidismo manifesto, tendo papel crucial na normalização dos níveis de TSH sérico e manutenção de um estado eutireoideo. Novos estudos têm lançado perspectivas a respeito dos efeitos da reposição de L-T4 em diferentes faixas etárias e cenários clínicos relevantes (WILDSEN *et al.*, 2021; ESPOSITO *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2024).

L-T4 e o Hipotireoidismo Congênito

Na primeira infância, o hipotireoidismo congênito (HC) pode prejudicar o neurodesenvolvimento, tendo em vista a importância dos hormônios tireoideanos na regulação de processos cerebrais fulcrais no estabelecimento da função cognitiva. Evidências recentes sugerem que a detecção precoce do HC e o início do tratamento com L-T4 em doses recomendadas de 10 a 15 ug/kg/dia acarretaram em melhora da função neurocognitiva em crianças, independente da gravidade do hipotireoidismo. Apesar de existir melhora na pontuação cognitiva futura e no crescimento normal decorrente do tratamento precoce com doses mais altas de L-T4, o tratamento excessivo nos primeiros 3 meses de vida tem sido também associado a diferentes alterações adversas no neurodesenvolvimento, relacionadas à atenção, concentração e ansiedade. Porém, foi demonstrado que o subtratamento não prejudicou significativamente a pontuação cognitiva, evidenciando a importância de um ajuste de dose, pautado no monitoramento dos níveis de TSH, que evite uma superdosagem ao passo que seja mantido um bom

desfecho no desenvolvimento cognitivo. Convém ressaltar que estudos comparativos de dose ainda são escassos, a rápida normalização dos níveis de TSH está correlacionada a um resultado positivo, no entanto, diferentes regimes de dose tiveram efeitos comparáveis na velocidade de normalização, indicando não ser necessária a administração precoce de altas doses de L-T4 (ESPOSITO *et al.*, 2022).

A Reposição de T4 no Hipotireoidismo Subclínico Associado a Depressão

O hipotireoidismo subclínico apresenta níveis elevados de TSH acompanhados de níveis de T4 dentro da faixa de referência, sendo comum a sua manifestação em idades avançadas. A terapia com levotiroxina é frequentemente iniciada quando há a presença de sintomas depressivos em pacientes adultos. Apesar disso, estudos que fornecem evidências de que há melhora desses sintomas com L-T4 são limitados. Adicionalmente, Wildsen *et al.* (2021), avaliou os efeitos da levotiroxina na redução do risco de depressão em adultos acima de 65 anos com hipotireoidismo subclínico e demonstrou que não há correlação clínica entre a melhora de sintomas depressivos quando realizada terapia com L-T4. Além disso, estudos que demonstram relação entre o hipotireoidismo subclínico e sintomas depressivos possuem resultados conflitantes. Portanto, o tratamento com L-T4 para pacientes deprimidos é controverso (WIL- DSEN *et al.*, 2021).

A Reposição de T4 no Hipotireoidismo Subclínico Associado a Insuficiência Cardíaca

Cerca de 10 a 12% de pacientes com insuficiência cardíaca apresentam hipotireoidismo subclínico, associação essa que resulta em prognósticos preocupantes haja vista a ação da síndrome na progressão de casos de IC. Portanto, o uso de L-T4 pode estar vinculado com uma melhora na condição cardíaca uma vez que

estudos relacionam o uso desse medicamento como alternativa para casos em que o tratamento padrão não está obtendo eficácia esperada, como relatou Badran *et al.*, no uso de L-T4 em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Ademais, as altas doses de L-T4 mostram um resultado mais significativo para insuficiência cardíaca, mas os seus efeitos adversos como aumento da frequência e perda de peso, sintomas característicos do hipertireoidismo, sugere o uso preferencial de baixas doses devido a sua maior segurança. Contudo, há limitações do benefício do uso desse medicamento, uma vez que a L-T4 não demonstrou resultado em idosos com mais de 65 anos, além de estudos demonstrarem uma maior eficácia em pacientes com níveis de TSH mais altos. Por fim, os benefícios da levotiroxina são promissores, mas ainda necessita de mais pesquisas para comprovação dos resultados já existentes (WANG *et al.*, 2024).

Terapia de Reposição de Testosterona (TRT) para Hipogonadismo Masculino

Diagnóstico e Indicação da TRT no Hipogonadismo Masculino

O estudo de Bhasin *et al.* (2023) estabelece que o hipogonadismo masculino é caracterizado pela baixa produção de testosterona, podendo ser causado por deficiências no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Os sintomas relacionados ao hipogonadismo são baixa libido, fadiga e disfunção erétil.

Além disso, o estudo faz referência às diretrizes clínicas (Níveis de Testosterona Baixos, Avaliação de Risco de Câncer de Próstata, Exclusão de Câncer de Próstata e Monitoramento do PSA e Sintomas Urinários) para a indicação da TRT, destacando que homens com níveis baixos de testosterona e sintomas de hipogonadismo podem se beneficiar da terapia, desde

que sejam cuidadosamente avaliados para excluir riscos, especialmente de câncer de próstata (BHASIN *et al.*, 2023).

Características e Impacto do Hipogonadismo em Homens

No estudo, é destacado que a obesidade está fortemente associada ao hipogonadismo, sendo um dos principais fatores contribuintes para a redução nos níveis de testosterona. No contexto da obesidade, o hipogonadismo pode contribuir para o agravamento de complicações metabólicas e físicas, incluindo perda de massa muscular e aumento de gordura visceral, podendo também aumentar o risco de comprometimento cognitivo e demência (GREGORI *et al.*, 2022).

O estudo de Gorgey *et al.* (2021), sugere que baixos níveis de testosterona podem contribuir para a atrofia muscular e a mudança das fibras musculares de tipos oxidativos (mais lentas) para glicolíticas (mais rápidas e fatigáveis), o que é uma característica comum do desuso muscular após a lesão medular e do hipogonadismo.

Benefícios da TRT

Entre esses benefícios da TRT estão o aumento da massa muscular, combinada ao exercício físico (GORGEY *et al.*, 2020) e melhora na função cognitiva (GREGORI *et al.*, 2022). Existem estudos que indicam que a TRT também pode melhorar os marcadores de saúde mental, reduzindo os sintomas de ansiedade e depressão, e melhorando o bem-estar emocional, além de estimular a produção de hemoglobina em homens com anemia inexplicada, principalmente através da mobilização de ferro (ARTZ *et al.*, 2020).

Outros estudos apontaram uma redução significativa na massa de gordura nos pacientes que receberam TRT, mas isso não resultou em melhorias significativas em outros fatores metabólicos, como glicose e insulina (KREIBERG

et al., 2022). Esses mesmos estudos concluíram que, embora a TRT tenha reduzido a gordura corporal, ela não deve ser usada rotineiramente para tratar a insuficiência leve das células de Leydig em sobreviventes de câncer testicular.

Melhora da Disfunção Sexual, Aumento da Massa Muscular e Benefícios para a Saúde Mental

O estudo de Kreiberg *et al.* (2022), concluiu que a terapia de reposição de testosterona (TRT) em sobreviventes de câncer testicular com insuficiência leve das células de Leydig não melhorou significativamente a qualidade de vida, função sexual, ansiedade, depressão ou fadiga. Os resultados sugerem que a TRT não deve ser usada rotineiramente nesses pacientes, embora a precisão estatística tenha sido baixa. Estudos futuros são recomendados para investigar o uso de TRT em combinação com sintomas evidentes e explorar as causas da disfunção sexual e qualidade de vida prejudicada em sobreviventes de câncer testicular.

Gorgey *et al.* (2020) demonstrou que o aumento da massa muscular, combinado ao treinamento de resistência, é promovido pela TRT. Esse efeito é particularmente importante em homens idosos, que são suscetíveis à sarcopenia.

No âmbito da saúde mental, o estudo de Nolan *et al.* (2023) relatou que pacientes transgêneros submetidos à TRT também apresentaram uma diminuição significativa dos sintomas de disforia de gênero, depressão e suicidalidade em indivíduos transgêneros e de gênero diverso, reforçando os benefícios psicológicos da terapia.

Dichtel *et al.* (2020) relatou que a testosterona transdérmica em baixa dose foi bem tolerada, mas não foi mais eficaz que o placebo na melhoria dos sintomas de depressão, fadiga ou disfunção sexual em mulheres com depressão resistente a antidepressivos.

Métodos de Administração da Testosterona

A testosterona pode ser administrada por diferentes vias, cada uma com suas vantagens e desvantagens. No estudo de Nolan *et al.* (2023) não foi mencionada uma regra rígida ou critério específico para a escolha além dessa possibilidade de optar pela via de administração preferida. A tabela abaixo (**Tabela 9.1**) detalha os

métodos de administração da testosterona e suas características principais.

Essa abordagem reflete uma personalização do tratamento, permitindo que os participantes escolham o método que melhor se adequa às suas necessidades e preferências, sem dose de titulação durante o período do estudo.

Tabela 9.1 Benefícios da terapia de reposição hormonal datados na literatura

Método de Administração	Frequência de Aplicação	Vantagens	Desvantagens
Gel Transdérmico	Diária	Níveis mais estáveis	Risco de transferência para outros
Injeção Intramuscular	Semanal/Mensal	Menor frequência de aplicação	Desconforto no local da injeção
Adesivo Transdérmico	Diária	Conveniente	Pode causar irritação na pele

Comparação de Géis Transdérmicos, Injeções Intramusculares e Outras Formas

A administração transdérmica, através de géis, permite que a testosterona seja absorvida pela pele e entre na corrente sanguínea de forma gradual. Essa via é vantajosa porque pode ser ajustada facilmente e evita picos bruscos de testosterona que podem ocorrer com outras formas de administração, como injeções (BHASIN *et al.*, 2023.) O gel transdérmico é aplicado na pele, geralmente nos ombros, braços ou abdômen (NOLAN *et al.*, 2023).

Os adesivos transdérmicos permitem uma absorção contínua por 24 horas, podendo ser aplicados uma vez ao dia (GORGEY *et al.*, 2020).

As injeções intramusculares foram citadas em dois estudos, a testosterona undecanoato injetada diretamente no músculo (NOLAN *et al.*, 2023) e a injeção de testosterona enantato (PENG *et al.*, 2022). A injeção intramuscular permite a liberação lenta e sustentada da testosterona na corrente sanguínea ao longo do tempo.

Monitoramento e Ajustes da TRT

O processo de monitoramento contínuo e ajustes nas doses é fundamental. Manter os níveis de testosterona dentro de uma faixa terapêutica segura é crucial para otimizar os resultados clínicos, como melhora na massa muscular e saúde mitocondrial, conforme relatado no estudo (GORGEY *et al.*, 2020).

Importância do Monitoramento dos Níveis de Testosterona, PSA e Hematócrito

Durante a TRT, é fundamental monitorar não apenas os níveis de testosterona, mas também o antígeno prostático específico (PSA) e o hematócrito. O PSA é importante para avaliar o risco de câncer de próstata, especialmente em homens mais velhos. O hematócrito deve ser acompanhado para evitar a eritrocitose, uma complicação potencial da TRT que aumenta o risco de trombose. O monitoramento desses parâmetros foi crucial para garantir a segurança dos pacientes e para identificar qualquer necessidade de ajuste na terapia ou interrupção do tratamento em caso de efeitos adversos (KREIBERG *et al.*, 2022).

Prevenção de complicações como eritrocitose e risco cardiovascular

No estudo de Artz *et al.* (2020), demonstrou-se que o tratamento com TRT é responsável por ocasionar aumento nos níveis de eritropoietina, tanto em homens com hemoglobina normal, quanto em homens anêmicos. Nesse sentido, foi observado que o aumento da hemoglobina não foi capaz de suprimir a eritropoietina como normalmente ocorre, havendo uma redefinição da relação hemoglobina-eritropoietina. Desse modo, a dose da terapia com testosterona deve ser limitada para evitar o desenvolvimento de eritrocitose.

Ademais, no estudo Shaikh *et al.* (2020), foi demonstrado que, homens mais velhos e com uma maior relação cintura-quadril, após receberem tratamento com TRT durante 1 ano, apresentaram maior progressão da placa não-calcificada da artéria coronária. O volume de placas não-calcificadas nas artérias coronárias foi associado a eventos de doenças cardiovasculares. Portanto, a relação cintura-quadril deve ser um fator limitante para a administração de TRT para determinadas populações para que sejam prevenidos eventos de doenças cardiovasculares.

Terapia de Reposição de Hormônio do Crescimento (GH)

Indicações e Diagnóstico da Deficiência de GH em Adultos

A reposição de GH é indicada principalmente para adultos com deficiência do hormônio do crescimento (AGHD), visando neutralizar os efeitos prejudiciais dessa condição (JOHANNSSON *et al.*, 2020; MILLER *et al.*, 2023). Em outros casos, o GH pode melhorar a função celular, potencializando a fertilidade, melhorando a qualidade do ovócito e resultados da fertilização *in vitro* (GONG *et al.*, 2020). Além disso, o GH também foi associado à redu-

ção do estresse oxidativo celular, sendo útil em patologias como Alzheimer, queimaduras, obesidade, e esclerose múltipla. Em relação à qualidade de vida, a deficiência do hormônio demonstrou-se impactar o bem-estar social e emocional do paciente (JOHANNSSON *et al.*, 2023; MILLER *et al.*, 2023).

Alguns sinais de deficiência como obesidade abdominal, redução da massa corporal magra, fadiga, função psicossocial prejudicada, redução da capacidade de exercício aeróbico, osteopenia e níveis elevados de biomarcadores de risco cardiovascular circulante indicam um possível diagnóstico de AGHD, contudo, as análises laboratoriais são mandatórias na conclusão. O diagnóstico precoce é fundamental para iniciar o tratamento e mitigar esses sintomas (JOHANNSSON *et al.*, 2023).

Benefícios da Terapia com GH

No estudo Johannsson *et al.* (2020), a reposição com GH se mostra benéfica na redução dos sintomas causados pela sua deficiência levando ao aumento da função cardíaca e densidade mineral óssea, alterações na composição corporal como aumento na massa muscular esquelética e diminuição do percentual de gordura visceral, dado que o pico diário promovido pela reposição do GH induz o processo de lipólise e o anabolismo muscular. Também evidencia que o uso de GH diário leva a diminuição do percentual da gordura truncal, um marcador de risco cardiovascular, sendo um benefício para os pacientes com deficiências cardíacas.

As melhorias advindas da reposição de GH mantêm-se por período prolongado, conforme demonstrado em estudos de longo prazo realizados com crianças como o REAL 3 e o REAL 4, que reconheceram os efeitos do Somapacitan por até três anos (SÄVENDAHL *et al.*, 2020).

Os benefícios vindos com a reposição do GH dependem intimamente da realização correta ao tratamento com uso do GH, por isso, novos estudos como o Johannsson *et al.* (2020) e o Sävendahl *et al.* (2020), buscam analisar a substituição do GH diário pelo Somapacitan de uso semanal, visto que sua administração reduziu potencialmente a carga do tratamento e a fadiga do tratamento em pacientes hipopituitários.

Impactos no Metabolismo, Composição Corporal e Função Física

A deficiência de GH está associada a distúrbios metabólicos, incluindo aumento da adiposidade, resistência à insulina e níveis elevados de lipídios no sangue. Estudos recentes, como o de Johannsson *et al.* (2020), mostraram que a terapia com GH melhora os parâmetros metabólicos ao reduzir a gordura visceral e melhorar a sensibilidade à insulina.

Além disso, a redução do estresse oxidativo pelo GH foi observada em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP), conforme o estudo de Gong *et al.* (2020). Neste estudo, o GH mostrou diminuir os níveis de estresse oxidativo nas células da granulosa, melhorando a função mitocondrial e, possivelmente, aumentando a eficiência energética em nível celular.

Segundo Sävendahl *et al.* (2022), a composição corporal é fortemente afetada pela deficiência de GH, que resulta em aumento da massa gorda, especialmente na região abdominal, e perda de massa muscular.

Segundo Johannsson *et al.* (2020), a função física, particularmente a capacidade aeróbica e a força muscular, é comprometida em pacientes com deficiência de GH. Os estudos de REAL 3 e REAL 4, que avaliaram crianças e adultos, mostraram que o GH melhora a função física, refletida pelo aumento da capacidade aeróbica e força muscular. Esses efeitos são mediados

pela restauração da massa muscular e pela melhora no metabolismo energético. Em adultos, a capacidade de realizar atividades físicas de rotina é significativamente melhorada com a reposição de GH, impactando positivamente a qualidade de vida.

Principais Efeitos Colaterais Relacionados à Terapia com GH

Segundo o estudo de Johannsson *et al.* (2020), os efeitos adversos da reposição com GH incluem uma série de reações que podem variar de leves a graves. Entre os mais comuns estão a retenção de líquidos, dores nas articulações, síndrome do túnel do carpo, e aumento da sensibilidade à insulina, o que pode resultar em alterações no metabolismo glicêmico. Além disso, efeitos adversos menos comuns, como hipertensão intracraniana e o aumento do risco de neoplasias, também devem ser considerados durante o tratamento.

A retenção de líquidos, manifestada como edema, é um efeito colateral comum no uso de GH, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, devido à sua capacidade de aumentar a retenção de sódio nos rins, e consequentemente, de água. No estudo de Johannsson *et al.* (2020), que comparou o Somapacitan com o GH diário em adultos com deficiência de GH, o edema foi descrito como leve e transitório, com baixa incidência e taxas semelhantes entre as administrações diárias e semanais, sugerindo que esse efeito adverso é temporário e de intensidade moderada.

Nos estudos de longo prazo, como o REAL 4 e o REAL 3, que acompanharam o uso de GH semanal, os efeitos colaterais relacionados à retenção de líquidos foram classificados como leves e transitórios, ocorrendo predominantemente nas primeiras semanas de terapia. Esses estudos indicam que o ajuste inicial do organismo ao GH é o período mais suscetível ao de-

envolvimento de edema, com uma baixa frequência desse efeito após a fase inicial. Isso ressalta a necessidade de um acompanhamento rigoroso, com monitoramento regular do peso e dos sinais de edema, especialmente durante os primeiros meses de tratamento, quando o risco é maior.

Outro efeito colateral importante da terapia com GH é a resistência à insulina induzida pelo tratamento, que pode resultar em hiperglicemia e, em alguns casos, diabetes tipo 2. O aumento da produção de IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina) pela terapia com GH tem uma relação direta com a modulação da sensibilidade à insulina. No estudo de Sävendahl *et al.* (2020), que investigou o Somapacitan em crianças com GHD, os níveis de glicose e HbA1c foram monitorados ao longo de 52 semanas. Os resultados mostraram que a incidência de alterações metabólicas foi baixa, com nenhuma diferença significativa entre os grupos tratados com GH semanal ou diário.

Segundo Sävendahl *et al.* (2022), o uso prolongado de GH pode levar ao desenvolvimento de dores musculoesqueléticas, incluindo artralgia e a síndrome do túnel do carpo, que ocorre devido à compressão do nervo mediano causada pelo aumento de tecidos moles. No estudo de Johansson *et al.* (2020), alguns pacientes apresentaram dores nas articulações e rigidez, mas sem diferença significativa entre o grupo tratado com Somapacitan semanal e o GH diário.

Nos estudos com crianças, como o REAL 3, a incidência de efeitos musculoesqueléticos foi baixa, indicando que o uso de GH em doses ajustadas semanalmente pode ser bem tolerado em pacientes pediátricos. É essencial monitorar a função musculoesquelética e ajustar as doses conforme necessário para minimizar esses efeitos adversos.

Embora o uso de GH não esteja diretamente associado a um aumento substancial no risco de

câncer, o monitoramento a longo prazo para possíveis neoplasias é crucial, especialmente em pacientes com histórico de tumores. A administração de GH eleva os níveis de IGF-I, um fator que pode influenciar o crescimento celular. Em estudos como o de Sävendahl *et al.* (2020), nenhum aumento significativo no risco de neoplasias foi relatado durante o uso de Somapacitan em crianças. No entanto, o acompanhamento regular e a vigilância de sinais precoces de crescimento anormal são recomendados.

Outro efeito adverso do uso prolongado de GH é o crescimento de tecidos moles, como o aumento da espessura da pele e a síndrome do túnel do carpo, resultantes da ação anabólica do GH, que estimula o crescimento de tecidos conjuntivos e pode causar compressão nervosa, especialmente nos punhos. O estudo de Johansson *et al.* (2020) relatou casos de artralgia e sintomas relacionados ao crescimento de tecidos moles em adultos em tratamento com GH, embora a frequência tenha sido baixa e comparável entre os grupos que receberam Somapacitan semanal e GH diário. Os sintomas foram geralmente leves e se resolveram com ajustes de dose ou descontinuação temporária do tratamento.

Em crianças, os estudos REAL 3 e REAL 4 não relataram incidências significativas de crescimento de tecidos moles ou complicações relacionadas, sugerindo que o manejo cuidadoso das doses de GH em populações pediátricas pode minimizar esse risco. Contudo, a vigilância de longo prazo é essencial, especialmente à medida que essas crianças atingem a adolescência e a idade adulta, períodos em que o risco de tais complicações pode aumentar.

CONCLUSÃO

A TRH pode ser benéfica na prática clínica em suas diversas prescrições, mas não fica isenta de

efeitos adversos. Portanto, é de extrema importância a avaliação individual dos pacientes a fim de traçar riscos e benefícios a partir da clínica do paciente, visando sempre a melhor conduta.

Tratando-se da TRH em mulheres na menopausa, observou-se eficácia no alívio de sintomas vasomotores e urogenitais, além de contribuir para a prevenção da osteoporose e de transtornos depressivos e para a melhora do metabolismo lipídico. Os efeitos relacionados à prevenção de demência ainda são controversos. Quanto à prevenção de doenças cardiovasculares, concluiu-se que o estrogênio exógeno utilizado em mulheres menopausadas contribuiu para uma menor progressão da deposição de gordura ao redor do coração, mas ainda há necessidade de novos estudos. Entre os efeitos adversos estão o aumento do risco para câncer de mama e os eventos trombóticos. E, para maximizar os benefícios e minimizar os malefícios dessa terapia, recomenda-se avaliar individualmente cada paciente, respeitar o início da TRH até 10 anos após o princípio da menopausa e avaliar a via de administração e o hormônio prescrito.

A terapia com levotiroxina para hipotireoidismo congênito e adquirido permanece sendo o tratamento de primeira escolha, atuando de forma eficaz para a redução dos níveis de TSH e regularizando os níveis séricos dos hormônios tireoidianos. No caso do hipotireoidismo congênito, o uso da L-T4 mostrou grande importância no desenvolvimento cognitivo, mas seu uso excessivo também foi associado a efeitos adversos associados ao neurodesenvolvimento. Já o uso de levotiroxina para o tratamento do hipotireoidismo subclínico associado a sintomas depressivos continua controverso. Entretanto, o seu uso em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao hipotireoidismo subclí-

nico evidenciou uma melhora na condição cardíaca para pacientes até 65 anos e mostrou-se promissora.

A terapia de reposição de testosterona, voltada para o tratamento de hipogonadismo masculino, apresentou efeitos benéficos como aumento da massa muscular quando associado a exercícios de resistência, melhora da função cognitiva, melhora dos marcadores de saúde mental e redução da massa de gordura. Quanto às vias de administração e os ajustes de doses, deve ser analisado individualmente a partir das particularidades do paciente. Nesse sentido, é importante pontuar que o monitoramento contínuo e o ajuste de doses é fundamental, incluindo, além das taxas de testosterona, PSA e hematócrito. Quanto aos efeitos adversos, temos o aumento dos níveis de eritropoietina, que se relaciona com eritrocitose, e o aumento da placa não-calcificada da artéria coronária em pacientes mais velhos e maior relação cintura-quadril, que se associa à maior incidência de eventos cardiovasculares.

A indicação de reposição de GH ocorre quando há necessidade de neutralizar os efeitos prejudiciais da falta do fator de crescimento. Entre os benefícios da terapia com Somapacitan está a diminuição do percentual de gordura visceral e o aumento da massa muscular, o aumento da função celular devido ao aumento dos efeitos das gonadotrofinas e das células tecaais, aumentando a qualidade dos oócitos, e a redução do estresse oxidativo celular. Nota-se a importância de ressaltar, também, os possíveis efeitos adversos, como a retenção de líquidos, dores articulares, síndrome do túnel do carpo, aumento da sensibilidade à insulina, hipertensão intracraniana e aumento do risco de neoplasias. Portanto, é necessária monitorização da glicemia e da HbA1c, da função musculoesquelética e dos níveis de IGF-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARTZ, AS. *et al.* Markers of Iron Flux During Testosterone-Mediated Erythropoiesis in Older Men with Unexplained or Iron-Deficiency Anemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, n. 11, p. 3396–3403, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa521>.
- BARBONETTI, A, D'ANDREA, S, FRANCAVILLA, S. Testosterone Replacement therapy. *Andrology*. v. 8, n. 6, p. 1551-1566, 2020. DOI: 10.1111/andr.12774.
- BHASIN, S. *et al.* Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men with Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, v. 6, n. 12, p. e2348692, 2023. DOI: <https://doi.org/10.10-01/jama-networkopen.2023.48692>.
- CATHCART-RAKE, E. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Testosterone for Treatment of Postmenopausal Women with Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgias: Alliance Study A221102. *Support Care Can-cer*. v. 29, n. 1, p. 387-396, 2021. DOI: 10.1007/s00520-020-05473-2.
- DICHTEL, LE. *et al.* Low-Dose Testosterone Augmentation for Antidepressant-Resistant Major Depressive Disorder in Women: An 8-Week Randomized Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 10, p. 965-973, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19080844>.
- ESPOSITO, A. *et al.* Effect of Initial Levothyroxine Dose on Neurodevelopmental and Growth Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 923448, 2022. <https://doi.org/10.33-89/fendo.2022.923448>.
- GREGORI, G *et al.* Cognitive Response to Testosterone Replacement Added to Intensive Lifestyle Intervention in Older Men with Obesity and Hypogonadism: Prespecified Secondary Analyses of a Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 114, n. 5, p. 1590-1599, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab253>.
- GERSH FL, LCJ. Menopause and Hormone Replacement Therapy in the 21st Century. *Heart*. v. 106, n. 7, p. 479-481, 2020. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315898.
- GONG, Y. *et al.* Growth Hormone Alleviates Oxidative Stress and Improves Oocyte Quality in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, v. 10, p. 18769, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75107-4>.
- GORDON, JL. *et al.* The Effect of Perimenopausal Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone on Markers of Risk for Arterial Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 105, n. 5, p. e2050-e2060, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz262>.
- GORGEY, AS *et al.* Effects of Dose de-Escalation Following Testosterone Treatment and Evoked Resistance Exercise on Body Composition, Metabolic Profile, and Neuromuscular Parameters in Persons with Spinal Cord Injury. *Physiological Reports*, v. 9, n. 21, p. e15089, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.15089>.
- HODIS, HN.; MACK, WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *The Cancer Journal*, v. 28, n. 3, p. 208-223, 2022. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000591.
- HO, KK. *et al.* The physiology of Growth Hormone (GH) in Adults: Translational Journey to GH Replacement Therapy. *Journal of Endocrinology*. v. 28, n. 3, p. 208-223, 2022. DOI: 10.1530/JOE-22-0197.
- JAYASENA, CN *et al.* Society for Endocrinology Guidelines for Testosterone Replacement Therapy in Male Hypogo-nadism. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. v. 96, n. 2, p. 200-219, 2022. DOI: 10.1111/cen.14633.
- JOHANNSSON, G *et al.* Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 4, p. e1358-e1376, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa049>.

KLING, JM *et al.* Associations Between Pituitary-Ovarian Hormones and Cognition in Recently Menopausal Women Independent of Type of Hormone Therapy. *Maturitas*, v. 167, p. 113-122, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.10.002>.

KREIBERG, M *et al.* A Randomized Double-Blind Single Center Study of Testosterone Replacement Therapy or Placebo in Testicular Cancer Survivors with Mild Leydig Cell Insufficiency (Einstein-Intervention). *Clinical Genitourinary Cancer*, v. 20, n. 5, p. 404-414, 2022. DOI: [10.1016/j.clgc.2022.04.017](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.04.017).

MILLER, BS. *et al.* Effective GH Replacement with Somapacitan in Children With GHD: REAL4 2-year Results and After Switch from Daily GH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 12, p. 3090-3099, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad394>.

NOLAN, BJ. Early Access to Testosterone Therapy in Transgender and Gender-Diverse Adults Seeking Masculinization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 9, p. e2331919-e2331919, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31919>.

OTSUKA, F. *et al.* Similar Safety and Efficacy in Previously Treated Adults with Growth Hormone Deficiency Randomized to Once-Weekly Somapacitan or Daily Growth Hormone. *Clinical Endocrinology*, v. 93, n. 5, p. 620-628, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14273>.

PENG, L. *et al.* Age Trends in Growth and Differentiation Factor-11 and Myostatin Levels in Healthy Men, and Differential Response to Testosterone, Measured Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 77, n. 4, p. 763-769, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab146>.

SÄVENDAHL, L. *et al.* Effective GH Replacement with Once-weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GHD: 3-year Results from REAL 3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 107, n. 5, p. 1357-1367, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab928>.

SRIPRASERT I. *et al.* Factors Associated with Serum Estradiol Levels Among Postmenopausal Women Using Hormone Therapy. *Obstetrics & Gynecology*, v. 136, n. 4, p. 675-684, 2020. DOI: [10.1097/AOG.0000000000004006](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004006).

VAISAR, T. *et al.* Perimenopausal Transdermal Estradiol Replacement Reduces Serum HDL cholesterol efflux capacity But Improves Cardiovascular Risk factors. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 15, n. 1, p. 151-161. e0, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.11.009>.

VIGNESWARAN, K.; HAMODA, H. Hormone Replacement Therapy - Current Recommendations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 81, p. 8-21, 2022. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001).

WANG, W. *et al.* Effects of Levothyroxine in Subclinical Hypothyroidism and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Open-Label Randomized Trial. *Cell Reports Medicine*, v. 5, n. 4, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101473>.

WOLFF, TM *et al.* Optimal Hormone Replacement Therapy in Hypothyroidism - A Model Predictive Control Approach. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 884018, 2022. DOI: [10.3389/fendo.2022.884018](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.884018).

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 10

ANÁLISE DO USO CRÔNICO DE ANABOLIZANTES E SUAS REPERCUSSÕES ÓSSEAS

FELIPE DE ALBUQUERQUE RIBEIRO¹
MIGUEL ALVES DE ALMEIDA MACHADO¹
PAULO HENRIQUE FONSECA VIEIRA JUNIOR¹
GIANLUCA MOLINARI¹
LUCAS MORAIS NEVES¹
DAVI TOMÁS BRUNO¹
CAROLINA DIÓGENES CERVEIRA¹
JOÃO LUCAS CYSNE ROCHA¹
VITÓRIA CHAVES SAMPAIO¹
GUILHERME SÁVIO LIMA FROTA¹
PEDRO FELIPE AUSTREGÉSILO DE ALENCAR¹
FRANCISCO LUCAS PINTO ARCANJO²

¹Discente – Medicina do Centro Universitário Chirstus

²Docente – Preceptor e Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus

Palavras-chave: Osso; Anabolizantes; Efeitos Colaterais

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.10

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O uso crônico de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) é uma prática amplamente difundida entre atletas, tanto profissionais quanto amadores, com o objetivo de aumentar o rendimento físico e a massa muscular. No entanto, os efeitos adversos do uso prolongado dessas substâncias sobre diversos sistemas orgânicos, incluindo o esquelético, são alarmantes e necessitam de uma análise detalhada. Estudos têm demonstrado que o uso abusivo de EAA está associado a complicações cardiovasculares, hepáticas, endócrinas e neurológicas, além de alterações ósseas significativas, como a redução da densidade mineral óssea e o aumento do risco de fraturas (SELK- GHAF-FARI., 2021).

Os efeitos sobre o tecido ósseo são particularmente preocupantes, uma vez que o metabolismo ósseo é sensível a alterações hormonais. O uso prolongado de esteroides anabolizantes pode interferir nos mecanismos normais de remodelação óssea, inibindo a reabsorção e o remodelamento do tecido, levando à osteopenia e, em casos mais graves, à osteoporose (GUEDES *et al.*, 2021).

A inibição da produção endógena de testosterona e o aumento nos níveis de estrogênio, associados ao uso de EAA, também afetam negativamente o equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos, resultando em um osso mais frágil e suscetível a fraturas, mesmo em jovens atletas (DING *et al.*, 2021).

O presente capítulo tem como objetivo analisar os efeitos do uso crônico de esteroides anabolizantes sobre o sistema ósseo, com ênfase nas repercussões adversas que comprometem a saúde óssea dos usuários a longo prazo. Serão abordados os mecanismos fisiopatológicos que ligam o uso dessas substâncias às alterações na

remodelação óssea, além de se discutir os fatores de risco e as complicações ortopédicas decorrentes do uso prolongado. Além disso, objetiva-se revisar a literatura científica atual sobre o tema, sintetizando evidências que possam auxiliar profissionais de saúde na prevenção e manejo das complicações associadas (DING *et al.*, 2021).

MÉTODO

A revisão bibliográfica foi realizada com base em artigos indexados nas bases de dados PubMed e SciELO. A busca foi estruturada utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para garantir a padronização dos termos. O cruzamento dos descritores foi realizado com operadores booleanos, adaptados conforme a intenção de resultados da pesquisa, com foco nas seguintes condições clínicas e tópicos associados: “Anabolizantes”, “Dopagem Esportivo”, “Densidade Mineral Óssea” e “Osteoporose”.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos científicos publicados no período compreendido entre os anos de 2020 e 2024, englobando idiomas como espanhol, inglês e português e que tratam da temática escolhida para o estudo em questão. Foram excluídos deste estudo artigos que não apresentaram uma metodologia clara, revisões de literatura incompletas ou desatualizadas e artigos duplicados. Os estudos selecionados foram analisados quanto à sua qualidade metodológica e relevância para o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso crônico de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) têm sido amplamente associados a efeitos negativos no sistema esquelético, com repercussões mais evidentes em adolescentes e adultos jovens. Um dos efeitos

mais críticos é o fechamento prematuro das epífises ósseas, causado pela aceleração da maturação esquelética. Esse fechamento precoce interrompe o crescimento longitudinal dos ossos, limitando o desenvolvimento estrutural em indivíduos que utilizam EAA durante a fase de crescimento. Este efeito prejudicial é particularmente preocupante em populações em fase de desenvolvimento físico (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Além do comprometimento do crescimento, a redução da densidade mineral óssea (DMO) é outro efeito significativo entre usuários crônicos de EAA. A DMO reduzida torna os ossos mais frágeis e suscetíveis a fraturas. Embora, em contextos terapêuticos, os EAA possam ser usados para aumentar a DMO, especialmente em homens com osteoporose, o uso recreativo ou em doses supra fisiológicas frequentemente tem o efeito oposto, levando à diminuição da DMO. Esse cenário resulta em um risco aumentado de osteoporose e fraturas, principalmente em usuários de longa data. (ALBANO *et al.*, 2021).

Estudos também revelam que o uso abusivo de EAA provoca alterações na microarquitetura óssea. Essas mudanças estruturais afetam a qualidade óssea, comprometendo a integridade e a resistência mecânica dos ossos. Usuários crônicos de EAA, portanto, apresentam uma qualidade óssea inferior, mesmo quando mantêm práticas regulares de exercício físico. Essas alterações ocorrem devido à interferência dos EAA nos processos de remodelação óssea, inibindo a ação dos glicocorticoides e estimulando o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que desregula a formação e degradação óssea (CISNEIROS *et al.*, 2021).

Outro ponto crítico é a desregulação do metabolismo ósseo em usuários que interrompem o uso de EAA sem acompanhamento médico. A interrupção abrupta dessas substâncias pode

agravar a perda óssea, aumentando o risco de complicações osteomusculares a longo prazo. Este risco é particularmente elevado entre fisiculturistas e atletas que fazem uso prolongado de EAA para fins de performance, mas cessam o uso de forma inadequada, intensificando os danos ao sistema esquelético (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Em conclusão, o uso crônico de esteroides anabolizantes androgênicos está fortemente relacionado a efeitos deletérios sobre a saúde óssea, incluindo o comprometimento do crescimento, a redução da DMO, alterações na microarquitetura óssea e o aumento do risco de fraturas. A gravidade desses efeitos sublinha a necessidade de conscientização sobre os perigos do uso não supervisionado de EAA, além de reforçar a importância de intervenções preventivas e estratégias terapêuticas voltadas para a preservação da saúde óssea em usuários de esteroides (CISNEIROS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Diante do exposto acima, é possível concluir que os esteroides anabolizantes androgênicos são substâncias que vêm obtendo muito destaque nos âmbitos esportivos e sociais, porém precisam ser administrados com cautela.

O uso prolongado dessas substâncias está associado a uma série de riscos à saúde óssea, especialmente em adolescentes e jovens adultos. Um dos efeitos mais preocupantes é o fechamento precoce das epífises ósseas, que interrompe o crescimento ósseo longitudinal. Além disso, o uso crônico de EAA em altas doses reduz a DMO, aumentando o risco de fraturas e osteoporose, principalmente entre aqueles que utilizam doses supra fisiológicas.

Entretanto, usuários enfrentam alterações na microarquitetura óssea, comprometendo a qualidade e resistência dos ossos, mesmo com

a prática regular de exercícios, no qual é um fator que melhora a qualidade desse tecido. Além disso, a interrupção abrupta dos esteroides sem acompanhamento médico agrava ainda mais a perda óssea, aumentando as complicações musculoesqueléticas, especialmente em fisiculturistas e atletas que utilizam doses altas por um longo período de tempo.

Portanto, o uso prolongado e não supervisionado de EAA está diretamente ligado a problemas como redução da DMO, alteração na estrutura óssea e maior suscetibilidade a fraturas, reforçando a necessidade de um acompanhamento médico adequado para evitar tais danos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANO, GD. *et al.* Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare*, v. 9, n. 1, p. 97, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare9010097>.

AMARAL, JMX.; KIMERGÅRD, A.; DELUCA, P. Prevalence of Anabolic Steroid users Seeking Support from Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ Open*, v. 11, n. 8, p. e056445, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056445>.

CASTILHO, BV. *et al.* Esteroides Anabolizantes Androgênicos: Conscientização sobre Uso Indiscriminado, Utilização na Terapêutica e Relação Risco-Benefício. *Revista Vittal*, v. 33, n. 3, p. 27-34, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/vitalle.v33i3.12726>.

CISNEIROS, MGR. *et al.* O uso de Anabolizantes e suas Consequências: Revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 6, p. 13240-13255, 2021. Disponível em: DOI:10.34119/bjhrv4n6-350.

DING, JB. *et al.* Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, user Typology, and Adverse Effects. *Journal of Medicine*, v. 12, n. 3, p. 87-102, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/7497346>.

GUEDES, VC; MACHADO, MTP; BACHUR, TPR. What are the Physical Consequences of Using Anabolic Substances to Increase Athletes' performance? *Revista Interdisciplinar*, v. 16, n. 3, p. 89-103, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed3.553>.

OLIVEIRA, LA. *et al.* Neurological Consequences of Abusive Use of Anabolic- Androgenic Steroids: Consecuencias Neurológicas del Uso Abusivo de Esteroides Anabólico-Androgénicos. *Revista Tempus Actas de Saúde Coletiva*, v. 13, n. 1, p. 41-56, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.18569/tempus.v13i1.2700>.

PEREIRA, LCL; SILVEIRA, JHC.; GUERRA, IOF. Esteroides Anabolizantes e seus Efeitos no Reparo de Fraturas: Revisão da Literatura com Síntese de Evidências Clínicas. *International Journal of Health Management Review*, v. 8, n. 1, p. 12-24, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37497/ijhmreview.v8i1.316>.

SELK-GHAFFARI, M; SHAB-BIDAR, S; HALABCHI, F. The Prevalence of Anabolic-Androgenic Steroid Misuse in Iranian Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian*

JOURNAL OF PUBLIC HEALTH, v. 50, n. 6, p. 1254-1262, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.18502/ijph.v-50i6.6411>.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Capítulo 11

A INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NO DIABETES MELLITUS

GABRIELA FRANÇA DA SILVEIRA¹
MATHIAS COMIN¹
KEVIN PILGER¹
ISADORA SESSIM ROCHA¹
ARIANE POLIDORO BELUSSO¹
MARINA DALL'AGNOL REDEL¹
VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER¹
JORDANA MEDEIROS PASINATO¹
NATHÁLIA FALEIRO LAUTERT¹
MILENA LOUZADO BOSA¹

¹Discente – Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Tabagismo; Nicotina

DOI

10.59290/978-65-6029-178-2.11

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico em que o corpo não produz insulina suficiente e/ou não responde a ela, causando hiperglicemia crônica. Pode ser classificada em DM tipo 1, DM tipo 2, Diabetes gestacional e outros tipos (FERREIRA *et al.*, 2011). No DM tipo 1, há principalmente uma reação autoimune que resulta na destruição das células β pancreáticas, ocasionando uma baixa produção de insulina. Já na DM tipo 2, há resistência à insulina, diminuindo a captação de glicose em tecidos insulina dependentes e, por consequência, causando danos irreversíveis aos vasos sanguíneos que evoluem para complicações vasculares e metabólicas. A causa da DM tipo 2 é multifatorial, estando intrinsecamente relacionada com o estilo de vida (FERREIRA *et al.*, 2011).

O tabagismo é considerado uma doença crônica causada pela dependência da nicotina encontrada em diferentes formas de tabaco, como cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha, cigarrilha, bidi, tabaco para narguilé, rapé, fumo-de-rolo, cigarro eletrônico e produtos de tabaco sem fumaça (ANVISA, 2024). Atualmente, o tabagismo está inserido no grupo “Transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento” da Classificação Internacional de Doenças [CID-11] (WHO, 2023).

O tabagismo aumenta o risco de desenvolver doenças cardíacas e vasculares, cânceres e doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) (CAMPAGNA *et al.*, 2019). Cerca de 8 milhões de pessoas morrem por ano por causa do tabaco, sendo que 1,3 milhões dessas mortes ocorrem por exposição passivo. Já no Brasil, cerca de 145 mil são decorrentes do fumo, sendo que destas, 5.294 ocorreram em associação com a DM tipo 2 (INSTITUTO DE EFETIVIDADE CLÍNICA E SANITÁRIA, 2024).

Assim como o DM, a exposição à fumaça do cigarro está associada a danos vasculares, disfunção endotelial e ativação da cascata de coagulação sanguínea. Esses danos são acelerados quando associados a hiperglicemia sanguínea, fazendo com que o tabagismo seja um dos principais fatores de risco modificáveis para a DM tipo 2 (CAMPAGNA *et al.*, 2019).

Apesar do risco aumentado pela combinação da hiperglicemia crônica com a exposição regular ao tabagismo, a prevalência do tabagismo entre pessoas com DM parece ser semelhante à da população geral (CAMPAGNA *et al.*, 2019).

Nesse cenário, é indiscutível avaliar os diversos fatores de risco associados ao tabagismo, destacando-se o papel significativo no desenvolvimento ou agravamento da DM. Portanto o objetivo deste estudo é apresentar a associação entre tabagismo e diabetes mellitus tipo 1 e 2, destacando como a presença da nicotina amplifica os efeitos negativos da doença metabólica no corpo humano. Além de analisar as atualizações acerca dos benefícios de parar de fumar e tratamentos para a cessação do tabagismo em diabéticos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de outubro do ano de 2024, por meio de pesquisas realizadas nas bases de dados Portal do Periódico da CAPES e no PubMed. No CAPES, foram utilizados os descritores (*Nicotine[title]*) AND (*Diabetes [title]*), resultando na seleção de 12 artigos, e (*Tobacco Use Disorder[title]*) AND (*Diabetes [title]*), em que foram incluídos mais 6 artigos. Na base de dados PubMed, foram aplicados os descritores (*Tobacco Use Disorder*) AND (*Diabetes Mellitus*), somando mais 6 artigos. Os descritores foram selecionados após a pesquisa no DeCS.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2017 a 2024, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise e ensaio clínico randomizado controlado, disponibilizados na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, fora do tema ou que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a busca inicial nas bases de dados, os 24 artigos encontrados foram analisados conforme os critérios de seleção. Sendo assim, 11 foram excluídos por não estarem dentro da temática proposta, 2 por duplicidade e 2 protocolos de estudo que não apresentavam resultados. Restaram, então, 9 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas, abordando: associação entre tabagismo e diabetes tipo 1; associação entre tabagismo e diabetes tipo 2; os benefícios de parar de fumar e tratamentos para a cessação do tabagismo em diabéticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Associação entre Tabagismo e Diabetes Mellitus Tipo 1

Atualmente, é comprovado que o tabagismo aumenta as chances de desenvolvimento de DM tipo 2. Porém, não há estudos suficientes que comprovem o desenvolvimento de DM tipo 1 por causa do fumo. Inclusive, evidências têm demonstrado um possível fator protetivo quando a pessoa é exposta ao tabagismo no período pré-natal (EDSTORP *et al.*, 2022).

Sendo assim, por causa do cenário incerto sobre a associação do tabagismo e DM autoimune, foi realizado um estudo de caso-controle na Suécia, com o objetivo de analisar o efeito do tabagismo no DM autoimune do tipo latente

em adultos (LADA). O (LADA) possui aspectos semelhantes ao DM tipo 1 e DM tipo 2. A suscetibilidade genética dessa patologia se manifesta principalmente através do complexo genético HLA associado ao diabetes tipo 1, porém assim como no DM tipo 2, o LADA possui início adulto e resistência à insulina. O estudo demonstrou uma associação positiva entre o tabagismo e diabetes LADA, assim como o DM tipo 2. No entanto, a hipótese para tal achado se deve ao aumento da resistência à insulina, e não aos efeitos diretos na autoimunidade; logo, fumar serve como um promotor e não um gatilho na etiologia dessa doença (EDSTORP *et al.*, 2022).

Apesar de não existir uma comprovação científica de que o tabagismo influencie no sistema imune aumentando as chances de DM tipo 1, é fato que essa prática piora o prognóstico e potencializa os efeitos adversos da DM tipo 1 (GRECH *et al.*, 2023). Pacientes diagnosticados com DM tipo 1 antes dos 10 anos de idade apresentam um risco 30 vezes maior de desenvolver doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca no início da idade adulta em comparação com pessoas da mesma idade sem diabetes (CHIN *et al.*, 2021). Essas comorbidades são potencializadas tanto por cigarro tradicional, quanto por cigarro eletrônico, uma vez que aumentam a atividade simpática e o estresse oxidativo (CHIN *et al.*, 2021). O uso de cigarros eletrônicos está aumentando rapidamente entre os adolescentes nos Estados Unidos e é o produto de tabaco mais usado nessa faixa etária. Nesse contexto atual, os endocrinologistas pediátricos estão cada vez mais alertas com essa tendência, pois o DM tipo 1 tem início precoce na maioria dos casos, e a taxa de uso de cigarro eletrônico entre jovens com DM tipo 1 parece ser igual aos sem diabetes (CHIN *et al.*, 2021).

Ademais, em comparação a não fumantes que vivem com diabetes, indivíduos com DM tipo 1 também têm um risco de acidente vascular cerebral aumentado em 44% (GRECH *et al.*, 2023). Assim como, possuem maiores índices de mortalidade total para indivíduos diabéticos que fumam. Referente a lesões microvasculares, o tabagismo auxilia no desenvolvimento de nefropatia diabética em DM tipo 1, porém não há comprovação de influenciar no desenvolvimento de retinopatia ou neuropatia (GRECH *et al.*, 2023).

Associação entre Tabagismo e Diabetes Mellitus Tipo 2

O tabagismo, incluindo o uso de tabaco sem fumaça, agrava o controle glicêmico em pacientes já diagnosticados com DM tipo 2. Fumantes diabéticos apresentam maiores níveis de HbA1c e um perfil lipídico menos favorável, com menores níveis de colesterol HDL e maiores níveis de colesterol LDL, em comparação com não fumantes, o que agrava as complicações cardiovasculares (GRECH *et al.*, 2023).

Pacientes portadores de DM tipo 2 metabolizam a substância nicotina de forma mais acelerada, sendo assim, estes indivíduos tendem a fumar um maior número de cigarros ao dia. Estes são fatores que predispõem à dependência da substância, que tem como consequência uma maior exposição à nicotina ao longo da vida. Ambas as condições intensificam os efeitos adversos à saúde, piorando a qualidade de vida e bem-estar do paciente. Tanto o consumo de nicotina quanto a DM tipo 2 provocam alterações vasculares, o que torna o paciente mais propenso a desenvolver doenças vasculares (KEITH *et al.*, 2017). Em comparação a não fumantes que vivem com diabetes, indivíduos com diabetes tipo 2 têm um risco aumentado de doença coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, de 54%, 52% e 44%, respectivamente (GRECH *et al.*, 2023).

O tabaco sem fumaça é consumido por via oral e produzido a partir das folhas do tabaco. Uma meta-análise realizada em 2023 analisou a correlação entre DM tipo 2 e o uso de tabaco sem fumo no Sul da Ásia, mas alegou que o tabaco de mascar não era fator de risco para a DM tipo 2 (SAVANE & SHETIYA, 2023). Contudo, um estudo de caso-controle realizado e publicado em 2023, demonstrou que esse tipo de tabaco é fator de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2 (SAVANE *et al.*, 2023).

O uso de tabaco (forma de fumar ou mastigável) em pacientes com depressão, não tem relação com o grau de severidade da doença psiquiátrica. Usuários do tabaco por maiores períodos desenvolveram graus menos severos quando comparados a usuários de mais curto prazo (SHAIKH *et al.*, 2017).

Os Benefícios de Parar de Fumar e os Melhores Tratamentos para a Cessação do Tabagismo em Diabéticos

O impacto do tabagismo em pacientes diabéticos é um problema sério, pois intensifica as complicações tanto macro quanto microvasculares. Sendo assim, a cessação do tabagismo é uma recomendação essencial no manejo do paciente com DM (GRECH *et al.*, 2023). A cessação do tabagismo traz inúmeros benefícios para pacientes com diabetes, incluindo a melhoria do controle glicêmico. Estudos mostram que parar de fumar melhora a sensibilidade à insulina e contribui para a redução dos níveis de HbA1c (REPRESAS-CARRERA *et al.*, 2021).

No âmbito das complicações cardiovasculares, a cessação do tabagismo está associada a uma redução significativa do risco de doença cardíaca coronária, mortalidade por doença cardiovascular e mortalidade total, e melhores perfis cardiometabólicos entre indivíduos com diabetes (GRECH *et al.*, 2023).

Quanto às intervenções para cessar o tabagismo, um estudo analisou a eficácia da intervenção EIRA na cessação do tabagismo em pacientes com DM. A breve intervenção para lidar com o tabagismo incluiu a definição do dia D para parar de fumar, oferecendo tratamento farmacológico e visitas de acompanhamento após 7 a 15 dias e 1 mês após a cessação do tabagismo. Esse método não foi estatisticamente significativo para a cessação do tabagismo (REPRESAS-CARRERA *et al.*, 2021).

Em 2023, foi realizada uma revisão sistemática, com objetivo de analisar a eficácia de intervenções intensivas independentes na cessação do tabagismo. Essas intervenções seriam: sessões de aconselhamento múltiplas mais longas, com ou sem componentes adicionais, como o uso de farmacoterapia para parar de fumar (por exemplo, terapia de reposição de nicotina NRT, vareniclina ou bupropiona). Intervenções intensivas de cessação do tabagismo, como suporte comportamental, ou intervenções que combinam suporte comportamental e farmacoterapia (GRECH *et al.*, 2023). As descobertas foram inconsistentes entre os artigos analisados por essa revisão. Porém, as intervenções que consistiam em três a quatro sessões, com duração maior que 20 minutos cada, tiveram mais sucesso. O uso de auxílios visuais, representando complicações relacionadas ao diabetes também pode ter ajudado a apoiar os esforços para parar de fumar. Em relação a fármacos, o benefício de farmacoterapia para o cessamento do tabagismo não foi comprovado para fumantes com DM (GRECH *et al.*, 2023).

Ademais, indivíduos com DM tipo 2 são metabolizadores rápidos da nicotina. Nesse

caso, aumento das taxas de metabolismo da nicotina está associado a uma maior recompensa por essa substância e piores resultados para a cessação do tabagismo com um adesivo de nicotina (KEITH *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Atualmente, é comprovado que o tabagismo aumenta as chances de desenvolvimento de DM tipo 2. Porém, não há estudos suficientes que comprovem o desenvolvimento de DM tipo 1 por causa do fumo. O tabaco aumenta a resistência à insulina, o que piora o prognóstico de DM tipo 2, além de ser a hipótese mais plausível para a associação positiva entre aparecimento de LADA e tabagismo.

Tanto o consumo de nicotina quanto a DM tipo 1 e 2 provocam alterações vasculares, o que torna o paciente mais propenso a desenvolver doenças vasculares, como doença coronariana, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Também há maior risco de desenvolver nefropatia em diabéticos fumantes. Assim, a cessação do tabagismo é uma intervenção essencial no manejo de pacientes diabéticos. Além de melhorar o controle glicêmico e o perfil lipídico, parar de fumar reduz consideravelmente os riscos de complicações vasculares, promovendo um controle mais eficiente da doença. Integrar programas de cessação do tabagismo ao tratamento de pacientes diabéticos é crucial, oferecendo aos pacientes uma perspectiva de vida mais saudável. Contudo, mais estudos precisam ser desenvolvidos, a fim de avaliar o melhor método para tratar o tabagismo em pacientes com DM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.º 855, de 24 de abril de 2024. Proíbe a Fabricação, a Importação, a Comercialização, a Distribuição, o Armazenamento, o Transporte e a Propaganda de Dispositivos Eletrônicos. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-855-de-23-de-abril-de-2024-555721206> Acesso em: 23 Out. 2024.

CAMPAGNA, D. *et al.* Smoking and Diabetes: Dangerous Liaisons and Confusing Relationships. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 11, n. 1, 24 out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0482-2>.

CHIN, A. *et al.* Screening and Counseling for Nicotine Use in Youth with Diabetes. *Pediatric Diabetes*, v. 23, n. 1, p. 157–164, 12 dez. 2021. DOI: [10.1111/pedi.13287](https://doi.org/10.1111/pedi.13287).

EDSTORP, J. *et al.* Smoking, Use of Smokeless Tobacco, HLA Genotypes and Incidence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetologia*, v. 66, n. 1, p. 70–81, 28 jul. 2022. DOI: [10.1007/s00125-022-05763-w](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05763-w).

FERREIRA, LT. *et al.* Diabetes Melito: Hiperglicemia Crônica e suas Complicações. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, v. 36, n. 3, 20 dez. 2011. DOI: <https://doi.org/10.7322/abcs.v36i3.59>.

GRECH, J.; IAN, JN.; SAMMUT, R. Effectiveness of Intensive Stand-Alone Smoking Cessation Interventions for Individuals with Diabetes: A Systematic Review and Intervention Component Analysis. v. 21, n. May, p. 1–17, 10 maio 2023. DOI: [10.18332/tid/162329](https://doi.org/10.18332/tid/162329).

INSTITUTO DE EFETIVIDADE CLÍNICA E SANITÁRIA. Carga da Doença e Econômica Atribuível ao Tabagismo no Brasil e Potencial Impacto do Aumento de Preços por Meio de Impostos, 2024, Buenos Aires, Argentina. Disponível em: <https://tabaco.iecs.org.ar/documentos-brasil/>. Acesso em: 23 Out. 2024.

KEITH, RJ. *et al.* Nicotine Metabolism in Adults with Type 2 Diabetes. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 21, n. 6, p. 846–849, 27 set. 2017. DOI: [10.1093/ntr/ntx214](https://doi.org/10.1093/ntr/ntx214).

REPRESAS-CARRERA, F. *et al.* Effectiveness of a Multicomponent Intervention in Primary Care That Addresses Patients with Diabetes Mellitus with Two or More Unhealthy Habits, Such as Diet, Physical Activity or Smoking: Multicenter Randomized Cluster Trial (EIRA Study). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 11, p. 5788, 28 maio 2021. DOI: [10.3390/ijerph18115788](https://doi.org/10.3390/ijerph18115788).

SAWANE, HB.; SHETIYA, SH. Smokeless Tobacco as a Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus in South East Asia Region: Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Journal of Community Medicine*, v. 48, n. 4, p. 579–587, 1 jan. 2023. DOI: [10.4103/ijcm.ijcm_937_22](https://doi.org/10.4103/ijcm.ijcm_937_22).

SAWANE, H. *et al.* Smokeless Tobacco Use and Its Association with Type 2 Diabetes: A Case Control Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, v. 24, n. 12, p. 4209–4217, 1 dez. 2023. DOI: [10.31557/APJCP.2023.24.12.4209](https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.12.4209).

SHAIKH, NI. *et al.* Relationship Between Severity of Depression and Alcohol and/or Tobacco Use Among Adults with Type 2 Diabetes. *The FASEB Journal*, v. 31, n. S1, 1 abr. 2017. DOI: https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.636.41.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Access in: 23 Out. 2024.

ENDOCRINOLOGIA E MEDICINA ESTÉTICA

Edição III

Índice Remissivo

<i>Agonistas do Receptor GLP-1</i>	41	<i>Mortalidade</i>	8
<i>Anabolizantes</i>	73	<i>Neoplasia</i>	8
<i>Diabetes</i>	13	<i>NGSP</i>	13
<i>Diabetes Mellitus</i>	35, 78	<i>Nicotina</i>	78
<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>	35	<i>Obesidade</i>	1, 24, 41
<i>Diabetes Mellitus Tipo II</i>	35	<i>Osso</i>	73
<i>Doenças do Sistema Endócrino</i>	51	<i>Padronização</i>	13
<i>Efeitos Colaterais</i>	73	<i>Perda de Peso</i>	41
<i>Farmacoterapia</i>	1	<i>Saúde da Mulher</i>	30
<i>Hiperinsulinemia</i>	30	<i>Semaglutida</i>	24
<i>Hipófise</i>	51	<i>Síndrome dos Ovários Policísticos</i>	30
<i>Hipopituitarismo</i>	51	<i>Tabagismo</i>	78
<i>Hormônios</i>	59	<i>Testosterona</i>	59
<i>Injetáveis</i>	24	<i>Tireoide</i>	8
<i>Menopausa</i>	59	<i>Tratamento</i>	1