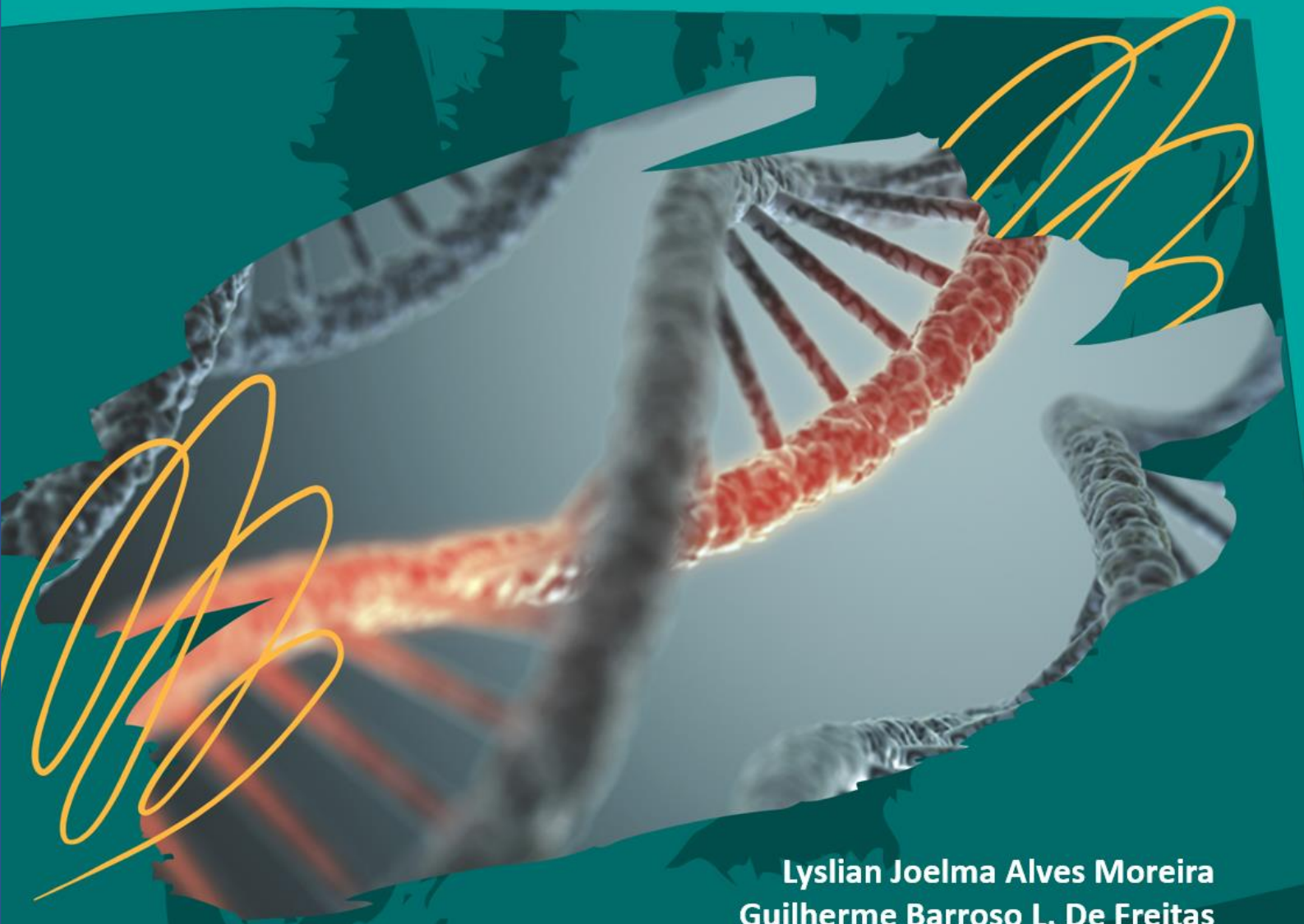
Endocrinologia e Imunologia



Lyslian Joelma Alves Moreira
Guilherme Barroso L. De Freitas
Organizadores

O caminho para compreender as doenças metabólicas, hormonais e autoimunes

EDITORA
PASTEUR

Endocrinologia e Imunologia

Lyslian Joelma Alves Moreira
Guilherme Barroso L. De Freitas
Organizadores

O caminho para compreender as doenças metabólicas, hormonais e autoimunes

EDITORA
PASTEUR

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial e Organizadores:
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

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

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Endocrinologia e Imunologia / Guilherme Barroso Langoni de Freitas. 1. ed. 1. Vol. - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 546 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/531401
ISBN: 978-65-86700-23-7

1. Medicina 2. Endocrinologia 3. Imunologia I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

PREFÁCIO

Quem disse que Imunologia e Endocrinologia não são ciências afins e integradas?

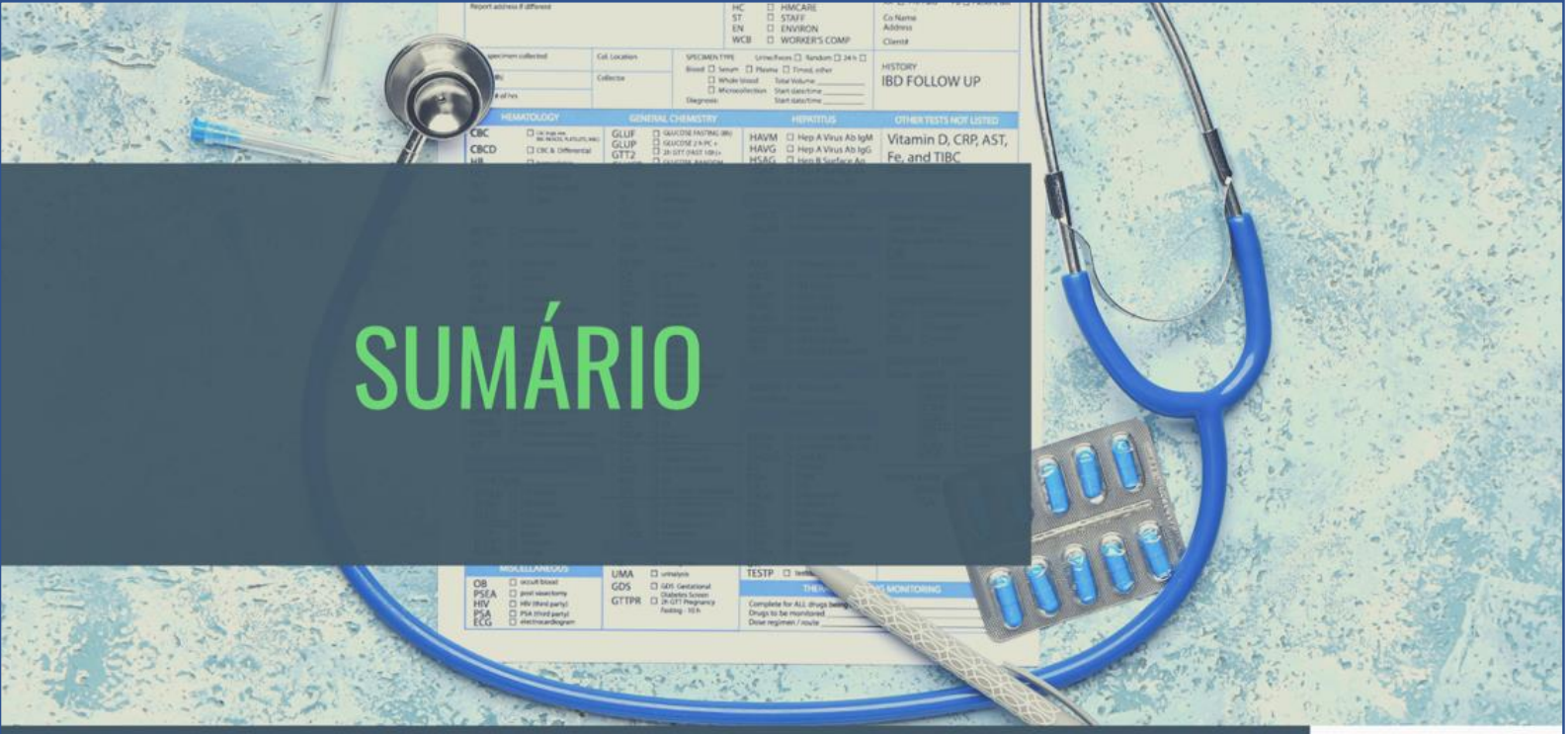
Cada vez mais as pesquisas demonstram que diversas doenças hormonais e metabólicas são frutos de processos autoimunes (ex: diabetes tipo 1, síndrome de Hashimoto, doença de Graves) e vice-versa, o que fica claro se observamos as alterações ocasionadas pela obesidade, menopausa e síndrome de Cushing, por exemplo.

Estudar e viajar por esses campos torna o profissional mais completo, com raciocínio integrado, mais resolutivo e assertivo.

Esse livro apresenta um panorama das doenças, tratamentos, cuidados com os pacientes, estratégias de saúde para que o leitor tenha uma leitura agradável, de qualidade e possa se apaixonar ainda mais por esses campos.

Editor Chefe

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas



SUMÁRIO

Capítulo 01
Diabetes mellitus tipo 1: uma visão holística da condição médica 01

Capítulo 02
A influência do tipo de parto na constituição da flora do trato gastrointestinal e sua influência no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 na infância e adolescência 16

Capítulo 03
Diabetes mellitus tipo 1 e seus aspectos endócrinos e imunológicos 23

Capítulo 04
Hábitos alimentares e sua relação com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 31

Capítulo 05
Diabetes mellitus tipo 1 como manifestação extraintestinal da doença celíaca: a importância do rastreamento e tratamento precoce 39

Capítulo 06
Relação de biomarcadores em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite autoimune 46

Capítulo 07
Prevalência do diabetes tipo 1 na infância e adolescência no Brasil 56

SUMÁRIO

Capítulo 08
Neuropatias diabéticas em crianças portadoras de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão integrativa 63

Capítulo 09
Diabetes mellitus em crianças e adolescentes: causas e consequências 71

Capítulo 10
Diabetes autoimune latente em adultos (LADA) 80

Capítulo 11
Análise epidemiológica do diabetes mellitus tipo 1 no Brasil e no mundo..... 91

Capítulo 12
A síndrome autoimune da insulina e suas implicações endocrinológicas: um desafio diagnóstico 106

Capítulo 13
Crise hiperglicêmica: cetoacidose diabética 116

Capítulo 14
Influência do diabetes mellitus em casos graves de Covid-19 129

Capítulo 15
Diabetes mellitus e Covid-19: complicações e mortalidade 140

SUMÁRIO

Capítulo 16
Relação fisiopatológica do diabetes mellitus descompensado no agravamento da retinopatia diabética 145

Capítulo 17
Estratégias para melhorar a adesão de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 insulinodependentes ao tratamento medicamentoso 158

Capítulo 18
Impacto da atividade física no diabetes mellitus tipo 2 164

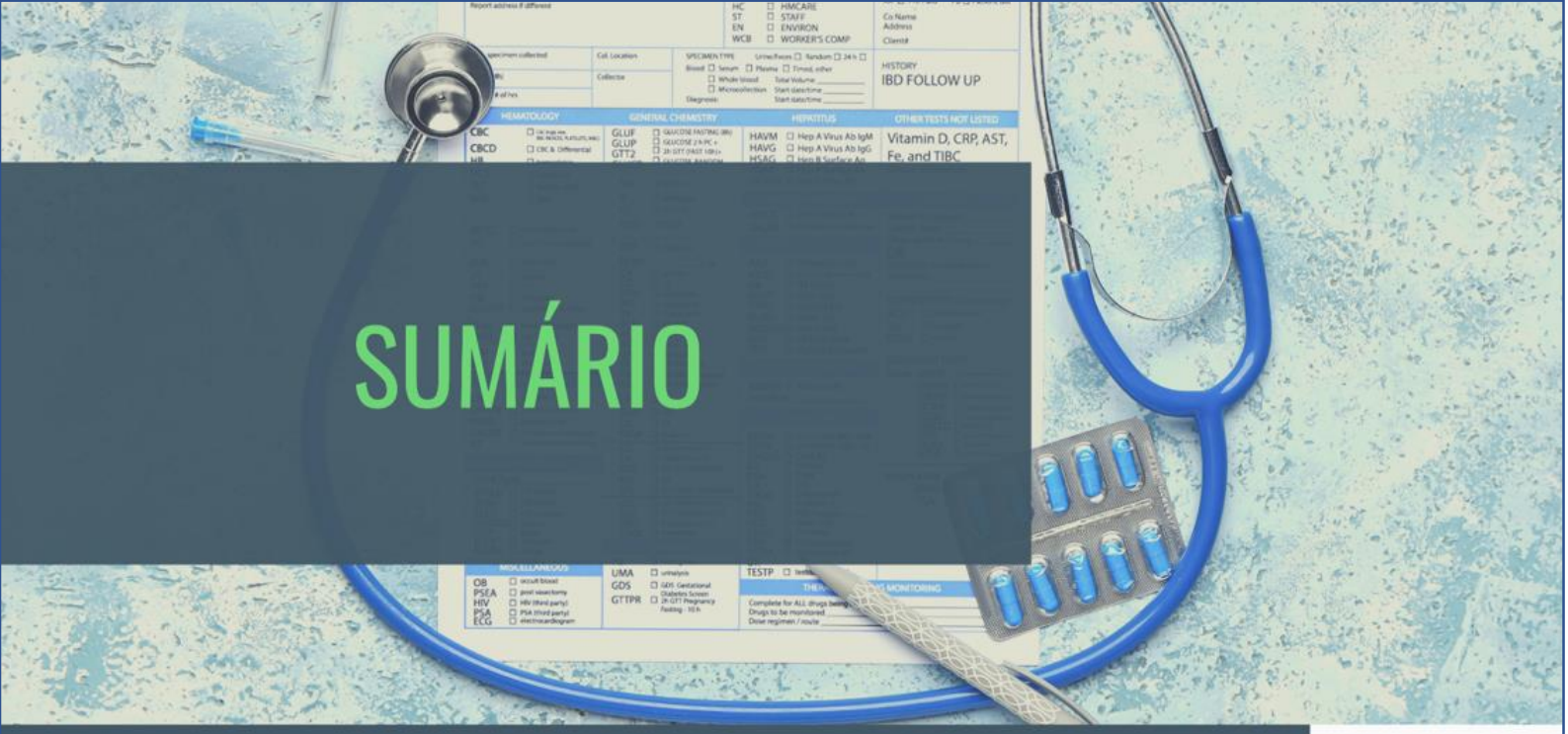
Capítulo 19
Os efeitos dos exercícios físicos nos parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 169

Capítulo 20
Diabetes mellitus tipo 2 no estado de Goiás: estudo epidemiológico 181

Capítulo 21
Hipofisite autoimune: tipos, diagnóstico e tratamentos 186

Capítulo 22
Tireoidite de Hashimoto: uma revisão integrativa 193

Capítulo 23
Revisão de literatura: tratamento ampliado para a tireoidite linfocítica crônica 198



SUMÁRIO

Capítulo 24
Hipotireoidismo infantojuvenil e seu impacto no desenvolvimento 202

Capítulo 25
A doença de Graves e a autoimunidade 211

Capítulo 26
Doença de Graves: uma revisão integrativa sobre a principal causa de hipertireoidismo no mundo 217

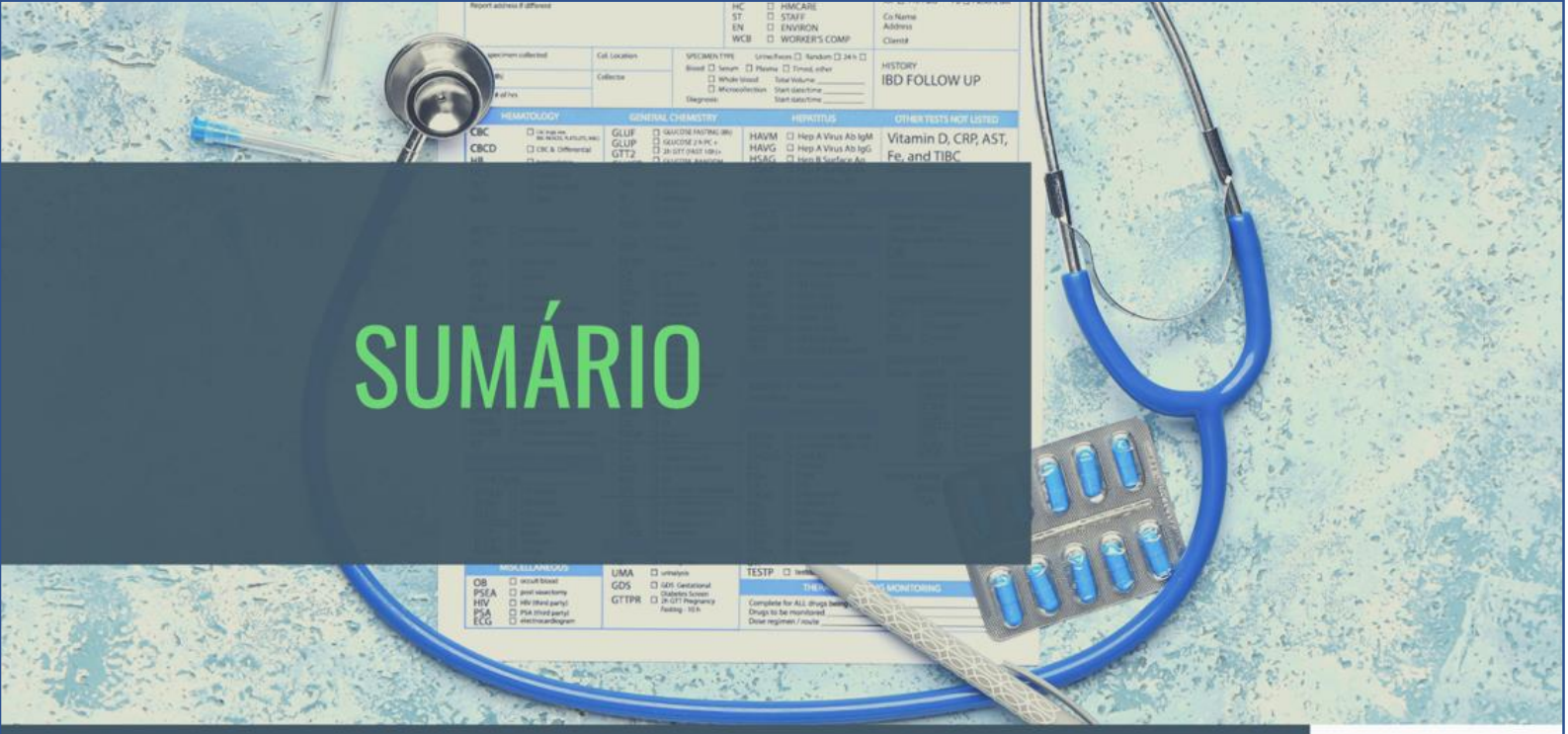
Capítulo 27
Doença de Graves: epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento 225

Capítulo 28
Doença de Graves na infância: características e tratamento 236

Capítulo 29
Imunologia médica: etiologia do desenvolvimento das doenças autoimunes 249

Capítulo 30
Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX) 256

Capítulo 31
Síndrome poliglandular autoimune tipo 1 262



SUMÁRIO

Capítulo 32
Síndrome poliglandular autoimune: suas variantes e especificidades 271

Capítulo 33
Síndrome poliglandular autoimune: conhecer para reconhecer 283

Capítulo 34
Insuficiência adrenal primária (doença de Addison) e a autoimunidade: uma revisão de literatura 293

Capítulo 35
Associação entre doença celíaca e endocrinopatias autoimunes 302

Capítulo 36
Doença de Crohn paradigmas contemporâneos das manifestações orais da doença: uma revisão de literatura 307

Capítulo 37
Agenesia de adenohipófise: estudo e relato de caso 314

Capítulo 38
Doença de Paget óssea 325

Capítulo 39
A imunologia aplicada ao leite materno 331

SUMÁRIO

Capítulo 40
Marcadores imunológicos para o diagnóstico de endometriose 339

Capítulo 41
Relação entre as alterações hormonais na pós-menopausa e as fraturas por fragilidade na presença de osteoporose 343

Capítulo 42
Síndrome dos ovários policísticos nas mulheres obesas e o impacto da redução de peso 352

Capítulo 43
Amenorreia primária e hipogonadismo hipergonadotrófico na síndrome de Down: relato de caso 360

Capítulo 44
O impacto da hipovitaminose D em crianças com doença falciforme 370

Capítulo 45
Impactos do cortisol na imunodepressão em pacientes com estresse crônico 377

Capítulo 46
Alterações metabólicas e endócrinas relacionadas à infecção pelo HIV, AIDS e ao uso de antirretrovirais: uma revisão de literatura 383

SUMÁRIO

Capítulo 47
Hipercolesterolemia familiar: revisão integrativa da literatura 391

Capítulo 48
Efeitos colaterais da corticoterapia sistêmica prolongada 400

Capítulo 49
Uso de interferon beta no tratamento de esclerose múltipla 406

Capítulo 50
Utilização da insulina para hipertrofia muscular em praticantes de fisiculturismo 415

Capítulo 51
Efeitos endocrinológicos decorrentes do uso de imunoterápicos no tratamento do câncer 428

Capítulo 52
Carcinoma diferenciado de tireoide de células papilíferas associado aos fatores ambientais: revisão de literatura e relato de caso 443

Capítulo 53
Carcinoma papilífero de tireoide na população pediátrica 452

Capítulo 54
Importância da pesquisa de anticorpos irregulares e sua frequência em pacientes de uma unidade de coleta e transfusão da serra gaúcha 460

SUMÁRIO

Capítulo 55
Efeitos da exposição à luz de dispositivos eletrônicos no ciclo circadiano: revisão de literatura 466

Capítulo 56
As implicações da reatividade cruzada no diagnóstico de doenças e na proteção de vacinas 473

Capítulo 57
Imunização em idosos: particularidades e desafios 479

Capítulo 58
Acometimento do vírus sincicial respiratório em neonatos e a importância da imunoprofilaxia 490

Capítulo 59
Tireoidite de Quervain e sua associação com os famigerados vírus H1N1 e SARS-CoV-2 500

Capítulo 60
Respostas imunológicas frente à infecção do SARS-CoV-2 (Coronavírus) 508

Capítulo 61
Obesidade e Covid-19: associação entre ambas as pandemias 515

SUMÁRIO

Capítulo 62
Obesidade como desfecho para o agravamento da Covid-19 524

Capítulo 63
As implicações da obesidade no sistema imunológico: uma revisão integrativa 529

Capítulo 64
Influência genética na obesidade 539

DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: UMA VISÃO HOLÍSTICA DA CONDIÇÃO MÉDICA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina da Faculdade Integrada Tiradentes – PE.
[2]Professora titular do Curso de Medicina da Faculdade Integrada Tiradentes – PE

AUTORES

GEOVANI ANDRIEL ALVES MARTINIANO DA SILVA[1]
KAWANNY KENNEDY DE ARRUDA BATISTA[1]
LETÍCIA KELLY MELO SANTANA[1]
LÍVIA LEANDRO DE SOUZA PEREIRA[1]
MARIA EDUARDA OSÓRIO MARAFANTE[1]
MARIA EDUARDA TAVARES DE OLIVEIRA[1]
MARIA FERNANDA LUZ SILVA[1]
MILENA MARIA DA SILVA AGUIAR[1]
WESLLEY JONATHAN LOPES DA PENA[1]
FABIANA OLIVEIRA DOS SANTOS GOMES[2]

Palavras-chave: *doença autoimune; diabetes mellitus tipo 1; insulinoterapia*.

INTRODUÇÃO

A humanidade, desde o seu primórdio, lida com diversas doenças de caráter infeccioso, sendo o diabetes *mellitus* (DM) a primeira doença não transmissível reconhecida como um problema pandêmico do século 21 (WOLOSOWICZ *et al.*, 2020). Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM se trata de uma enfermidade com etiologia focada na deficiência de insulina, a qual resulta em estado hiperglicêmico, configurando-se como uma patologia metabólica, sistêmica e crônica (IDF, 2020a; SBD, 2019a).

Existem dois tipos mais triviais, o tipo 1 em que o indivíduo é insulinodependente e o tipo 2, que corresponde à maioria dos casos e é tipificado por uma falência progressiva da produção de insulina pelo organismo ou o desenvolvimento da resistência à ação desta. Além disso, algumas complicações estão atreladas à condição exposta, podendo ser advindas de danos progressivos em órgãos, o que caracteriza as complicações crônicas (nefropatia, doença arterial coronariana, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico, retinopatia, nefropatia, artropatia e neuropatia) ou podem ser agudas, como a cetoacidose diabética e a hiperglicemia (BARBOSA; CAMBOIM, 2016).

O diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM 1) manifesta-se clinicamente quando as células beta do pâncreas, responsáveis pela síntese de insulina, são aniquiladas seletivamente (cerca de 80% do total), devido a à infiltração de linfócitos T autorreativos que provocam as atipicidades metabólicada patologia. Mediado pelo sistema imunológico, tem-se o grau de destruição das células beta das ilhotas pancreáticas com caráter móvel, possuindo uma introdução mais demorada em adultos e mais acelerada e intensa nas crianças e adolescentes, o que corrobora com a prevalência da doença

nos indivíduos que possuem entre 5 e 15 anos de idade, embora possa ocorrer em outras idades (SOUSA *et al.*, 2016).

É possível visualizar ainda, que os indivíduos diagnosticados com o DM 1 apresentam mudanças no seu contexto social, reverberando em modificações no seu estilo de vida no intuito de minimizar e retardar as consequências da patologia. O diagnóstico da doença, ao envolver todos os aspectos citados, urge de um apoio eficiente da atenção primária à saúde por intermédio das Estratégias de Saúde da Família (ESF). Sendo estas responsáveis por desenvolver práticas de educação em saúde capazes de criar vínculos entre o profissional e o usuário e contribuir para que a vida do indivíduo acometido siga da maneira mais natural possível (MORESCHI *et al.*, 2018).

Mediante ao exposto, o objetivo deste trabalho consistiu em compreender a inter-relação que abarca os aspectos do sistema endócrino e imunológico presentes no DM 1, bem como o seu diagnóstico, tratamento e estratégias de saúde.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa exploratória por revisão integrativa, realizada no período de janeiro de 2021. A busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados: *Scielo, Pubmed, Google Scholar, Lilacs, Scopus, Cochrane e Medline.* Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus* tipo 1; diagnóstico; epidemiologia; genética; fisiopatologia; imunopatologia; classificação; fatores de risco; complicações; prevenção; tratamento; controle; políticas do SUS e parcerias e suas respectivas traduções na língua inglesa.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; materiais com menos de 5 anos de publicação, exceto a Lei nº 11.347/06 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão descritiva, revisão sistemática, metanálise dos quais foram 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 37 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos com base na fisiopatologia diabetes *mellitus* e tabela do *ranking* dos países com os maiores casos de DM 1 em 2019, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, apresentação genética, fisiopatologia, imunopatologia do sistema inato e adaptativo, classificação, fatores de risco, complicações, diagnóstico, tratamento e cuidados com o paciente e a estratégia de saúde abordado por entidades públicas e privadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) consiste em uma comorbidade autoimune crônica, a qual representa cerca de 10% do total de casos de diabetes na sociedade (SOUSA *et al.*, 2016). A *International Diabetes Federation* (IDF) emitiu um atlas de classificação dos países com os maiores números de ocorrência do DM 1 em crianças e adolescentes com idade até 14 anos. Diante desse

fato, cinco países foram tipificados com índices mais elevados. A Índia ocupa o primeiro lugar com cerca de 95.600 jovens, enquanto os Estados Unidos e o Brasil encontram-se, respectivamente, em segundo e terceiro lugares. A diferença é brusca em relação aos números quando comparados, pois os EUA que apresenta cerca de 94.200 casos, próximo à Índia e o Brasil, possui aproximadamente 51.500. Logo, em relação à porcentagem, houve uma queda de 54,7% de casos do segundo para o terceiro lugar. Enquanto a China e a Rússia constituem o quarto e quinto lugar com valores muito menores quando comparado aos três primeiros colocados, sendo por volta de 28.700 e 21.600 casos, respectivamente (IDF, 2019b).

Os dados refletem a variação que a taxa de incidência do DM 1 sofre, uma vez que, quatro dos cinco primeiros lugares se encontram no hemisfério Norte. Este hemisfério, quando comparado com o Sul, possui maior probabilidade para o desenvolvimento do DM 1 devido às variáveis como: país, etnia e, principalmente, pela herança genética (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2018). O ambiente em pessoas predispostas geneticamente é muito relevante e visto nitidamente nos dados da Tabela 1, dado que são países com *ranking* populacional elevado, os quais vivenciam mudanças sociais rápidas, aumentando a exposição às infecções (respiratórias, virais), ocorrência de doenças autoimunes, impasses socioeconômicos, oferta precoce da proteína do leite de vaca, entre outros fatores que estimulam uma reação imunológica, provocando maior dano às células beta pancreáticas (DOMÍNGUEZ et al., 2018; MANNA *et al.*, 2016).

Tabela 1. *Ranking* dos países com os maiores casos de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) em 2019.

Ranking	Países	Número de casos
1°	Índia	95.600
2°	Estados Unidos	94.200
3°	Brasil	51.500
4°	China	28.700
5°	Rússia	21.600

Fonte: IDF (2019).

Apresentação genética

Ao entender etiologia genética do DM 1 é necessário abranger o complexo de histocompatibilidade (MHC), região do braço curto do cromossomo 6, responsável pela codificação de proteínas que objetivam apresentar antígenos para os linfócitos T. Os genes com a informação para esta codificação são chamados de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA). As moléculas provenientes do HLA, além de apresentarem antígenos, regulam mecanismos de inflamação, sistema complemento, sistema imune natural e adquirido, demonstrando a sua relevância no DM 1 (MATZARAKI *et al.*, 2017). As moléculas do MHC são divididas em duas classes: I e II, de acordo com o local da transformação das proteínas antigênicas em peptídeos. Na classe I é identificada a ligação das moléculas de MHC com proteínas intracelulares citosólicas, degradadas em proteassomas, ou seja, proteínas sintetizadas no interior celular, de origem própria ou de vírus e bactérias intracelulares. Já na classe II há a ligação das moléculas de MHC com proteínas

extracelulares endocitadas, fagocitadas ou pinocitadas, degradadas por endolisossomas que podem ser tanto de origem própria extracelular, quanto de microrganismos extracelulares. Neste processo há a identificação de moléculas próprias e não-próprias (ROITT; DELVES, 2018). Assim, alterações genéticas nos genes do HLA resultam em comprometimento e perda da autotolerância, porém todos os mecanismos pelos quais os haplótipos HLA acarretam esta perda ainda não são totalmente compreendidos (SKYLER *et al.*, 2016).

Os genes do HLA são responsáveis por 50% da predisposição genética do paciente para o diabetes *mellitus* tipo 1. Dentre os genes do HLA destacam-se os: HLA DR, principalmente DR3 e DR4, e DQ de classe II, ressaltando-se a DQ-8. Como a relação genética para DM1 é estimada entre 65 e 88%, a porcentagem restante está associada a genes não-HLA, tendo como exemplos, o INS, PTPN22, CTLA-4 e IL2RA, de acordo com estudos (PADILLA-MARTÍNEZ *et al.*, 2020; GIOIA *et al.*, 2019; OSTROV *et al.*, 2018). No *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) há uma ligação maior com a região MHC de classe I, diferentemente do DM1 de início na infância, associada com a região MHC de classe II (MISHRA *et al.*, 2019).

Fisiopatologia

A fisiopatologia do DM 1 é compreendida, inicialmente, por meio da etiologia da nomenclatura, uma vez que "*diabetes*", de origem grega, significa "passar", se referindo à passagem da urina, pois a primeira queixa que auxilia no diagnóstico da doença é a poliúria. Já "*mellitus*" foi um termo utilizado para distinguir da "*insipidus*", sendo suas traduções "doce" e "não doce", respectivamente. A característica marcante do DM é a alta concentração de glicose no sangue, também chamada de hiperglicemia que, especificamente no DM 1, é resultado de um comprometimento na produção de insulina, hormônio responsável pela redução na quantidade de glicose no sangue. O início deste comprometimento na produção de insulina (no DM 1 é por consequência da destruição das células beta pancreáticas), se dá por conta da autoimunidade e da relação genética, principalmente com genes do HLA no cromossomo 6 (SKYLER *et al.*, 2016).

A subdivisão entre DM 1 tipo A e tipo B possui como divisor, a presença de autoanticorpos. Estes autoanticorpos presentes no DM 1 tipo A são resultantes da interação entre células B e T, sendo direcionados às ilhotas pancreáticas. Assim, as células T estão envolvidas no estresse dentro da célula beta, embora necessite de mais estudos envolvendo a análise causal da perda das células beta, observando se é por inflamação mediada pelas células T ou por infiltração de células inflamatórias (KATSAROU *et al.*, 2017).

Sem a insulina, a glicose é absorvida e entra no tecido hepático, uma vez que, essa entrada não é insulinodependente. No entanto, a enzima hexoquinase, que transforma a glicose em glicose-6-fosfato para aprisionar esta forma no tecido, não consegue exercer sua função sem esse hormônio. Mesmo se fosse aprisionada, a transformação de glicose-6-fosfato em glicogênio por glicogênio sintetase também depende de insulina. Como a glicose não consegue ser armazenada, ela retorna para a corrente sanguínea e não consegue adentrar os tecidos, dessa forma, há a quebra de glicogênio, uma vez que, o corpo entende como se não houvesse glicose suficiente. Com esta glicogenólise, a hiperglicemia é intensificada, aumentando a viscosidade do sangue (GUYTON; HALL, 2017).

Em seguida, a lipólise ocorre como segunda fonte de energia, liberando ácidos graxos na corrente sanguínea, os quais são captados pelo fígado, sofrem beta-oxidação e a acetil-coA é produzida. A acetil-coA formará corpos cetônicos, os quais em concentrações altas, resultam em cetoacidose diabética, em consequência da alteração no pH sanguíneo. Logo, é característico deste aumento dos corpos cetônicos o chamado hálito cetônico. Por fim, as proteínas são utilizadas para formação de glicose, então o paciente acaba sofrendo de perda de peso, já que a maior parte de suas reservas energéticas são utilizadas, mesmo com o paciente comendo maior quantidade de alimento (polifagia). Já a glicosúria característica, ocorre por conta da hiperglicemia. A glicose no processo de formação da urina está em concentrações maiores em relação ao que é reabsorvido dentro dos túbulos renais. Ademais, por conta da alta quantidade de glicose no lúmen dos túbulos, por osmose a água tende a não ser reabsorvida para equilibrar a concentração luminal, aumentando a quantidade de micções no dia, quadro chamado polaciúria (GUYTON; HALL, 2017).

Imunopatologia

Sistema imune inato

Os aparatos imunológicos que fazem parte da patogênese do DM 1 estão correlacionados com uma característica trivial da doença: a dependência de insulina exógena devido à destruição das células beta pancreáticas (NUNES; CORDOVA, 2017). Apesar de existir uma plena dificuldade em esclarecer detalhadamente como funciona a destruição de células β, compreende-se que fatores específicos estão envolvidos com infecções (fatores ambientais) e distúrbios apoptóticos. Tais fatores citados possivelmente são os responsáveis pela liberação de autoantígenos, sendo estes apresentados para os linfócitos B e T, através do reconhecimento e captura por macrófagos e células dendríticas, gerando a resposta autoimune capaz de destruir as células beta pancreáticas (SOUSA *et al.*, 2016).

As infecções citadas anteriormente são advindas da infiltração por glóbulos brancos ou inflamação nas ilhotas de Langherans. Isso porque, as células do sistema imune inato são capazes de fabricar citocinas que realizam a apoptose de células beta e incentivam a infiltração de linfócitos T específicos. De modo que, possuem antígenos constituídos de proteínas exibidos nas ilhotas pancreáticas as quais alteram a composição dessa estrutura. Diante dessa redução do contingente de células beta, ocorre a criação de um cenário em que a insulina é reduzida para o organismo, culminando em complicações fisiológicas com origem neste controle glicêmico inadequado. Com a irregularidade do metabolismo da glicose, a hiperglicemia crônica, bem como as complicações agudas e crônicas da patologia começam a se manifestar clinicamente, através de sinais e sintomas como a poliúria, polidipsia, perda de peso corporal e fraqueza (SOUSA *et al.*, 2016).

O sistema imune inato, responsável pelo desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 1, possui receptores responsáveis por reconhecer produtos advindos de microrganismos e por iniciarem a resposta inflamatória, através da síntese de citocinas pró-inflamatórias com: neutrófilos, células *natural killer* (NK) e *Toll-like* (TLR). Os TLR estão envolvidos no reconhecimento de padrões ligados aos patógenos, pois ao reconhecerem um ligante, eles desenvolvem a cascata pró-

inflamatória, bem como regulam a produção de quimiocinas, citocinas e expressão de moléculas coestimuladoras (SOUSA *et al.*, 2016).

As células NK sintetizam a IFN-γ, uma citocina ativante dos macrófagos atuantes na eliminação de células infectadas, participando do processo denominado insulite e, além disso, podem danificar o tecido pancreático se ativadas de forma prolongada**.** Os macrófagos se acumularão no tecido do pâncreas, se unindo aos linfócitos T autorreativos e participando da infiltração que ocorre nas ilhotas de Langherans, liberando uma maior secreção de citocinas responsáveis pela morte celular programada das células produtoras de insulina. As células dendríticas são apresentadoras de antígenos (APCs) e atuam na ativação de células T $CD4^+$, as quais em conjunto com os macrófagos, podem contribuir com a imunopatogenia da doença (SOUSA *et al.*, 2016). A sua ação inclui a captura de antígenos para serem exibidos aos linfócitos para que estes possam exercer seu papel imunológico (SILVA; ACIOLY, 2020).

Sistema imune adaptativo

O sistema imune adaptativo oferece uma resposta mais intensa à infecção, pois diferentemente da resposta inata, possui a capacidade de adaptar-se a ela. Essa resposta adaptativa possui duas classificações: humoral e celular, sendo os linfócitos sua principal ferramenta (PEREIRA, 2017). A resposta imune adaptativa humoral tem a produção e secreção de anticorpos realizada pelos linfócitos B e, no decorrer da patologia, alguns desses anticorpos como o anti-ilhota e o anti-GAD, promovem uma resposta específica autoimune contra as células beta pancreáticas (SILVA; ACIOLY, 2020). No que se refere à imunidade celular, há os linfócitos T agindo na mediação, provocando a morte de microrganismos dos fagócitos e de células contaminadas (PEREIRA, 2017).

Dois tipos de linfócitos T são visualizados: T $CD4^+$ (auxiliares) e T $CD8^+$ (citotóxicos). Os linfócitos auxiliares liberam citocinas que agem sobre células do sistema imune que se dividem em grupos com respostas específicas diferentes, são eles: Th1, Th2 e Th3. O Th1, no DM 1 apresenta a interleucina 2 (IL-2), a qual ativa e prolifera linfócitos T regulatórios, bem como o interferon gama (IFN-g) que é um redutor da produção de insulina pelo pâncreas. A classe Th2 se destaca pela IL-4 com ação defensora e terapêutica no DM 1 e pela IL-10, a qual, em conjunto com o Th1, agrava a manifestação clínica do DM 1 e pode estimular a resposta humoral. Os linfócitos citotóxicos (T $CD8^+$) sofrem diferenciação e conseguem eliminar qualquer célula, visto que, através dessa diferenciação ele reconhece antígenos diversos (SOUSA *et al.*, 2016).

Classificação

O diabetes *mellitus* é usualmente classificado em dois tipos principais, sendo eles o tipo 1 e o tipo 2, mas é válido destacar que, nos últimos anos, a comunidade científica e clínica tem observado variantes menos frequentes nesses grupos. Nesse sentido, é importante a análise dessas classificações, com o intuito de compreender melhor o mecanismo fisiopatológico e genético de cada uma, para assim se ter um tratamento direcionado mais adequado (HERNÁNDEZ; MAURICIO, 2020).

O DM 1 possui mais de uma vertente, dado que, mesmo sendo anteriormente considerado uma patologia típica apenas da infância e adolescência, hoje, sabe-se que há outra forma característica desse grupo, a qual se dá em adultos, sendo conhecida como LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Logo, o DM 1 encontra-se subdividido em: tipo 1A, tipo 1B e LADA (HOOGWERF, 2020; VASCONCELOS *et al.*, 2020).

O tipo 1A é considerado imune mediado ou autoimune e representa a forma mais comum de DM 1. Nessa classe há a presença de autoanticorpos e, em alguns pacientes, estes se associam com o HLA (Antígeno Leucocitário Humano), sendo essas condições desencadeadas por predisposição genética e fatores ambientais. O 1B é denominado como idiopático, visto que, não há autoanticorpos detectáveis no sangue. Desse modo, o seu diagnóstico é mais complexo, podendo ser confundido com outros tipos de diabetes *mellitus* (SBD, 2017b).

O LADA é compreendido como um processo autoimune que evolui de maneira lenta, tendo como consequência um fenótipo clínico que se assemelha com o diagnóstico de DM 2. Dessa forma, muitas vezes é diagnosticado erroneamente (HERNÁNDEZ; MAURICIO, 2020). Em vista disso, há a necessidade de realizar diagnósticos mais precisos, identificando biomarcadores, os quais auxiliam nesse processo (MISHRA *et al.*, 2019). Ademais, esse tipo de diabetes é caracterizado por independência da insulina inicialmente, somado ao aparecimento de autoanticorpos ligados ao diabetes tipo 1. Assim, mesmo o LADA tendo propriedades comuns ao DM 2, ele é comumente associado ao DM 1 (HOOGWERF, 2020).

Fatores de risco

Ao abordar os fatores de risco DM 1 é importante salientar que há influência genética, ou seja, se algum parente próximo possuir esta comorbidade, as chances de apresentar os genes associados e desenvolver esta patologia aumentam consideravelmente. Entretanto, existem outros fatores de risco para o DM1, tais como: ambientais, dietéticos, desreguladores endócrinos e composição da microbiota intestinal, porém estes ainda possuem estudos inconclusivos (SBD, 2019b).

Complicações

O diabetes é uma doença que se tratamento for feito de maneira adequada possibilita uma vida saudável ao paciente. Contudo, se o acompanhamento deste for negligenciado, a hiperglicemia desencadeada favorece o aparecimento de complicações. Nesse sentido, há algumas delas que se destacam: cetoacidose diabética, doença renal (nefropatia), neuropatia diabética, doença ocular, entre outras (SBD, 2019c).

A cetoacidose diabética é a complicação mais frequente em pacientes com DM 1 (causada devido à falha na produção de insulina no organismo), fazendo com que a glicose não seja absorvida pelas células. Logo, sem essa fonte de energia, o corpo passa a buscar por outras fontes, realizando processos como a degradação de triglicerídeos e aminoácidos. Somado a isso, tem-se um aumento de glucagon, um hormônio que estimula a transformação de ácidos graxos em cetonas, resultando em cetogênese. Esse processo exacerbado leva a produção de quantidades altas de corpos cetônicos,

o que é tóxico para o corpo e gera a condição de cetoacidose diabética (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

O diabetes é a principal causa de doença renal, pois pode danificar o mecanismo de filtração renal resultando em um acúmulo de resíduos no organismo e, consequentemente, em problemas à saúde. O processo que culmina no desenvolvimento da morbidade em questão, se caracteriza por um aumento de glicose no sangue, o qual amplia o fluxo direcionado aos rins lesionando-os. Desse modo, essa sobrecarga de trabalho renal resulta em perda de proteínas na urina, a proteinúria (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017a).

Cabe também ressaltar a neuropatia diabética, a qual se caracteriza por lesões nos nervos somadas à má circulação, o que causa danos aos pés. O pé diabético é uma das complicações mais usuais, alcançando cerca de 4 a 10% de pacientes com DM (SBD, 2019c; FONSECA *et al.*, 2019). A neuropatia diabética causa dor e formigamento, além de resultar em uma perda de sensibilidade nos pés, dificultando a percepção de alguns fatores como feridas e bolhas. Ademais, a diminuição de fluxo sanguíneo para essa região faz com que seja mais complexo o processo de cicatrização de feridas, dessa forma, uma infecção grave pode causar até mesmo gangrena (SBD, 2019c); NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017a).

A doença ocular causada por diabetes é compreendida como um conjunto de problemas ópticos, o qual abrange edema macular diabético, catarata, retinopatia diabética e glaucoma. A glicose elevada pode mudar a quantidade de fluido nos tecidos dos olhos ou causar algum inchaço, tendo como resultado visão turva, o que se regulariza mediante ao controle dos níveis de glicose. Contudo, se os valores permanecem alterados com o tempo, há uma lesão aos vasos sanguíneos da parte posterior dos olhos. Com o passar do tempo, o DM pode causar problemas de visão chegando até mesmo à cegueira (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017b).

Diagnóstico

O diagnóstico do DM 1, na maioria dos casos, tem início com a suspeita sintomatológica a partir dos sinais e sintomas característicos da enfermidade, ou seja, com a diagnose clínica que ocorre geralmente em pacientes jovens, crianças e adolescentes. Tal método abrange desde a identificação de sintomas como poliúria, polidipsia, noctúria, emagrecimento sem causa aparente e polifagia, até sinais de irritabilidade, desidratação e cetoacidose. Todos decorrentes da alta glicemia e baixa taxa de insulina no sangue que desestabiliza a homeostase corporal do paciente. Porém, o traço clínico mais característico do DM 1 é a tendência à cetoacidose e quadros de hiperglicemia grave. Além disso, é importante salientar que tais sinais e sintomas costumam aparecer subitamente e não de forma gradativa, como acontece no DM 2 (KATSAROU *et al.*, 2017).

Seguidamente, existe o diagnóstico laboratorial baseado na análise dos níveis de glicemia através da realização de exames laboratoriais. Destarte, os principais exames utilizados para tal diagnose incluem primeiramente a glicemia aleatória, que é muito usada tendo em vista seu resultado imediato. Esta possui como valores de referência indicativos de diabetes, a taxa de glicemia igual ou maior a 200 mg/dl. Além disso, utiliza-se também a glicemia em jejum, em que

há necessidade de jejum do paciente de pelo menos 8 a 12 horas e ocorre através da coleta do sangue venoso. O nível da glicemia considerado normal nesse exame é inferior a 99 mg/dl, quando se encontra ≥ a 126 mg/dl é um indicativo de diabetes, sendo sempre necessário a repetição do exame para a confirmação do diagnóstico. Porém, convém pontuar que se estiver entre 100 e 125 mg/dl, caracteriza-se como glicemia alterada, indicando a realização do teste de tolerância à glicose para o adequado manejo (SBD, 2019a).

Em relação às gestantes, esses valores sofrem pequenas alterações. A primeira é que se a taxa de glicemia for ≤ a 85 mg/dl, mas a gestante não possuir nenhum fator de risco associado, recomenda-se apenas a monitorização das taxas ao longo da gestação. Contudo, se houver risco iminente associado, tal gestante merece uma maior atenção e investigação pelo profissional. Todavia, se o valor estiver entre 85 e 126 mg/dl, a gestação já é considerada de alto risco e devem ser realizados outros exames complementares para acompanhamento e confirmação do DM. Além disso, se os valores obtidos forem iguais ou maiores que 126 mg/dl já é considerado como DM, sendo necessária apenas a confirmação da diagnose através de mais exames (SBD, 2019a).

Existe ainda o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), usado em menor escala, mas com significativo papel no diagnóstico da morbidade em questão. Tal exame é realizado em dois a três momentos, em jejum e após a ingestão de um líquido com 75g de glicose, a fim de avaliar como o corpo do paciente reagirá à glicose ingerida. É indicativo de DM se o valor for ≥ a 200 mg/dl, é um exame mais comumente solicitado às gestantes (SBD, 2019a).

Ademais, outro parâmetro de glicose utilizado, mas que possui restrições e incertezas em seu resultado é a hemoglobina glicada ou HbA1c. Tal teste avalia a quantidade de glicose circulante ligada à hemoglobina que representa os últimos 3 meses (tempo de vida da hemácia). Dessarte, é considerado diabetes se a taxa deste for ≥ a 6,5% e o resultado é obtido a partir da coleta sanguínea em jejum. Para a obtenção de um íntegro diagnóstico é recomendada a realização da urinálise para verificar se há glicosúria, cetonúria e proteinúria, comum em casos de diabetes (KATSAROU *et al.*, 2017).

Por fim, para a confirmação desta enfermidade, tendo em vista o caráter autoimune em questão, é pertinente realizar a dosagem de autoanticorpos no sangue, que são substâncias marcadoras de processos autoimunes. Os principais que se destacam nos pacientes com o DM 1 são: os autoanticorpos IAA, GAD, ICA512s, IA-2 e IA-2B, anti-transportador do zinco e peptídeo C. Entre esses, merece-se ressaltar que o IAA é o melhor indicador quando se trata de crianças menores de 5 anos, já em adultos é mais falho e totalmente inadequado para os pacientes os quais já fazem uso de insulina. Além deste, o GAD é o que possui a maior taxa de positividade na doença, com alta sensibilidade e independe da idade do paciente, além de ser o único autoanticorpo que não diminui seus níveis nem desaparece com o progredir da doença, garantindo assim uma maior confiabilidade diagnóstica. Quando há suspeita da LADA, faz-se necessário analisar a dosagem dos autoanticorpos supracitados e do peptídeo C que em conjunto com os sinais clínicos podem confirmar o diagnóstico em questão (KATSAROU *et al.*, 2017).

Tratamento e cuidados com os pacientes

O diabetes *mellitus* tipo 1 se trata de uma doença de caráter autoimune, logo, pontua-se que não existe uma cura e sim o controle da patologia no organismo do paciente. Não obstante, são

utilizados métodos de terapia clínica que visam minimizar as possíveis complicações, bem como as repercussões sintomatológicas nos pacientes. Tais formas de tratamento abrangem desde estratégias farmacológicas até as não farmacológicas, as quais são indicadas conforme a necessidade individualizada de cada enfermo. Antes de abordá-las, convém destacar que o tratamento do diabético em geral, abrange cinco elementos chaves: educação em diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico convergindo para o controle dos níveis de glicose sanguínea (SBD, 2019a).

Há a necessidade da terapia não farmacológica que envolve fatores essenciais como a educação em diabetes e ao autocuidado, acompanhamento multiprofissional, o qual deve abranger nutricionistas, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, dentistas, assistentes sociais, educadores físicos e profissionais de educação, além de existir uma orientação para a atenuação do tabagismo, em caso de pacientes fumantes. Desse modo, o paciente deve adquirir uma rotina de hábitos voltados para o controle glicêmico, que abrange desde a aderência de uma dieta balanceada com a contagem dos carboidratos, administração de insulina, orientação sobre as medidas a se tomar em caso de hipoglicemia, bem como a monitorização constante da taxa glicêmica e da prática de exercícios físicos, porém, tudo de acordo e se adequando a realidade e limites do paciente. Assim, é indubitável destacar que a orientação para realização de atividades físicas está diretamente relacionada ao fato de que esta auxilia no controle da taxa glicêmica do diabético. Além de melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, esses exercícios melhoram a sensibilidade à insulina e usam parcelas da glicose sanguínea como energia, auxiliando na diminuição da glicemia (SBD, 2019a).

A imprescindibilidade do controle dietético se dá devido a direta relação do metabolismo de carboidratos com o aumento do nível de glicose no sangue, havendo necessidade de um maior controle da ingestão desse polissacarídeo pelos diabéticos. Por fim, vale salientar que é fundamental o acompanhamento odontológico, pois ele se relaciona com o fato de que doenças ou manifestações bucais podem comprometer o íntegro controle glicêmico do paciente, prejudicando a terapia clínica aderida (SBD, 2019a).

Existe também o tratamento farmacológico que envolve o uso de substâncias químicas pelo paciente, geralmente de modo invasivo. Tendo em vista a ausência total ou carência de células beta-pancreáticas nos pacientes com DM 1, a insulina não é produzida e a insulinoterapia se torna essencial para a terapêutica. Tal método deve seguir uma ordem de evolução que deverá ser realizada em uma disposição pré-estabelecida: Insulina NPH ou insulina NPH associada à insulina regular (a mais preconizada com resultados comprovados); insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada, sendo que cada posologia é individualizada. A insulinoterapia é limitada pelo risco de episódios hipoglicêmicos, os quais podem levar a graves consequências ao paciente, como danos neurológicos e coma (SBD, 2019d).

A insulina utilizada costuma ser administrada via subcutânea, no braço, abdômen (maior rapidez de absorção), coxas ou nádegas, através de seringas ou canetas de aplicação. Contudo, existem também os sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) ou bombas de insulina, que simulam a produção contínua pelas células beta-pancreáticas de insulina, levando o corpo à homeostase. Por fim, é importante destacar que o tratamento farmacológico sozinho não exclui o

não farmacológico, esses operam em sinergia para o controle glicêmico e assim, melhorar a qualidade de vida do diabético (KATSAROU *et al.*, 2017).

Estratégia de saúde (políticas, programas e projetos do Sistema Único de Saúde - SUS)

O DM é uma doença estruturada em uma das linhas de cuidado do SUS, ou seja, uma morbidade na qual deve ser pensada e garantida ações e fluxos de atenção aos usuários, desde a atenção primária até a terciária, de modo a assegurar que suas necessidades sejam supridas. Dessarte, dentre tais ações supracitadas destacam-se: o fornecimento de medicamentos e insulina aos diabéticos de forma gratuita, tendo em vista a articulação do SUS com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e a imprescindibilidade do tratamento correto da doença, assegurando a concretização do direito à saúde já assegurado pela Constituição Federal de 1988 (BORGES *et al.*, 2018).

Outrossim, no ano de 2006 foi promulgada a Lei nº 11.347/06, a qual regulamenta pelo SUS tal distribuição medicamentosa e de insumos necessários para a aplicação da insulina, bem como para a monitoração da glicemia capilar em domicílio, sendo necessário apenas o cadastramento na unidade de saúde em questão e nos programas de saúde para diabéticos ofertados (BRASIL, 2006).

No que tange aos programas administrados pelo SUS, cabe destacar o projeto Hiperdia, é um plano estratégico de saúde criado em 2011 para hipertensos e diabéticos que visa, a partir do cadastramento destes na unidade de saúde da região, acompanhar os pacientes individualmente, com monitoramento da glicose e demais taxas, objetivando mitigar possíveis complicações e suprir os instrumentos e medicações necessárias a esses. Além disso, tal projeto é importante devido a busca ativa de pacientes, pois aqueles que não aderem ao tratamento são sinalizados e procurados pelos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) para mudança do cenário. Dessa forma, há um contato próximo e, consequentemente, a criação de um vínculo entre os profissionais de saúde e os diabéticos, o que pode favorecer a aderência da terapia clínica pelo paciente e uma maior taxa de êxito no processo de tratamento (SANTOS *et al*., 2018).

Outro projeto de abrangência Nacional é o Glica Melito, exercido em parceria com o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Instituto de Pesquisa e Apoio ao Desenvolvimento Social (IPADS) e Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, o qual visa aperfeiçoar o atendimento aos pacientes com DM 1, envolvendo e seguindo as diretrizes terapêuticas implementadas para a doença. Este projeto oferece, entre suas propostas, educação em saúde sobre a morbidade e tratamento da doença a partir de *web séries*, as quais objetivam orientar os pacientes, familiares e cuidadores sobre a assistência necessária, bem como compêndios e cursos à distância para os profissionais de saúde do SUS, até programas de pesquisas direcionados, para assim qualificar o atendimento público no Brasil ao diabético (NOVO NORDISK, 2019).

CONCLUSÃO

Em síntese, é evidente que o DM, o qual representa cerca de 10% da totalidade dos casos de diabetes, apresenta uma elevada complexidade patogênica. Contudo, com o avançar dos estudos, alguns mecanismos patológicos já são compreendidos com mais clareza. Nesse sentido, sabe-se que

o DM 1 é uma patologia a qual abrange aspectos dos sistemas imunológico e endócrino, envolvendo os linfócitos T os quais destroem as células beta pancreáticas. Além disso, está associada a fatores genéticos, pois o gene HLA (Antígeno Leucocitário Humano) é responsável por aproximadamente 50% da predisposição genética nos pacientes.

O diagnóstico do DM1 é feito por meio da associação entre as características clínicas e do conjunto de exames laboratoriais que servem para identificar os níveis elevados de glicose. Também, devido ao caráter autoimune da patologia em questão, utiliza-se biomarcadores para identificar autoanticorpos característicos em amostras sanguíneas. O DM 1 pode ser subdivido em três grupos principais: 1A, 1B e LADA (*Latent Autoimune Diabetes in Adults*), sendo essa classificação necessária para direcionar adequadamente o tratamento que ocorre por meio de terapia farmacológica, sendo a insulinoterapia a principal, somada à mudança nos hábitos de vida como a adoção de uma dieta regulada, prática de exercícios físicos e monitorização dos níveis de glicose. Logo, é importante a atuação do SUS e dos parceiros privados, por meio de estratégias que garantam um acompanhamento destes pacientes em longo prazo, dado que o DM1 é uma doença crônica e incurável e quando não tratada, pode acarretar sérias complicações, tais como a cetoacidose diabética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, M.I.B. de.; *et al*. Fatores de risco para cetoacidose diabética em pacientes diabéticos tipo 1: uma revisão de literatura**.** Anais III CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/41080. Acesso em: 03 de março de 2021.

BARBOSA, S.A.; CAMBOIM, F.E. de F. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações. Temas em Saúde, João Pessoa, v. 16, n. 3, p. 404-417, set. 2016.

BORGES, D. de B.; *et al*. Ações voltadas ao controle do diabetes *mellitus* na atenção básica: proposta de modelo avaliativo. Saúde em Debate, Florianópolis, v. 42, n. 116, p. 162-178, jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para diabetes mellitus tipo 1. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. 2019, Brasília, (DF), 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Constituição de 1988. Lei nº 11.347, de 27 de setembro de 2006. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11347.htm. Acesso em: 25 de janeiro de 2021.

DELLA MANNA, Thais et al. Diabetes mellitus in childhood: an emerging condition in the 21st century. Revista da Associação Médica Brasileira, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 594-601, set. 2016. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.594.

FONSECA, K.P.; *et al*. Complicações do diabetes *mellitus*. International Journal of Health Management Review, v. 5, n. 1, p. 1-13, fev. 2019.

GIOIA, L.; *et al.* Position β57 of I-Ag7 controls early anti-insulin responses in NOD mice, linking an MHC susceptibility allele to type 1 diabetes onset. Science Immunology, v. 4, n. 38, p. 6329-6329, Aug. 2019.

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

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

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

IDF. International Diabetes Federation. About diabetes: type 1 diabetes. 2020a. Disponível em: https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html. Acesso em: 23 de janeiro de 2021.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9 th. Brussels, Belgium: 2019b. Disponível em: http://www.diabetesatlas.org. Acesso em: 23 de janeiro de 2021.

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

MATZARAKI, V.; *et al.* The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. Genome Biology, v. 18, n. 1, p. 1-21, Apr. 2017.

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

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

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017. Diabetes and foot problems. 2017a. Disponível em: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/foot-problems. Acesso em: 30 de janeiro de 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017b. Diabetes eye disease. 2017. Disponível em: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-eye-disease. Acesso em: 30 de janeiro de 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017c. Diabetic kidney disease. 2017. Disponível em: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease. Acesso em: 30 de janeiro de 2021.

NOVO NORDISK. Farmacêutica do Brasil Ltda. Glica melito. 2019. Disponível em: https://www.conasems.org.br/projeto-glica-melito-relatorio-final/ Acesso em: 30 de janeiro de 2021.

NUNES, R.; CORDOVA, C.M.M. de. Citocinas de resposta Th1 e Th2 e diabetes mellitus tipo. Rev. Bras. anal. clin, v. 49, n. 4, p. 359-364, out. 2017.

OSTROV, D.A.; *et al.* Methyldopa blocks MHC class II binding to disease-specific antigens in autoimmune diabetes. Journal Of Clinical Investigation, v. 128, n. 5, p. 1888-1902, Apr. 2018.

PADILLA-MARTÍNEZ, F.; *et al.* Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 5, p. 1703-1704, Marc. 2020.

PEREIRA, V.C. de S. Avaliação das alterações nucleares e cromatínicas em linfócitos do sangue periférico de portadores de diabetes. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. 2017.

ROITT, I.M.; DELVES, P.J. Fundamentos de imunologia. 13ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2018. p. 44.

SANTOS, A. de L.; *et al*. Assistência às pessoas com diabetes no Hiperdia: potencialidades e limites na perspectiva de enfermeiros. Texto e Contexto - Enfermagem, Florianópolis, v. 27, n. 1, p. 1-10, mar. 2018.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad, 2019a. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf. Acesso em: 28 de janeiro de 2021.

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

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Complicações do Diabetes. 2019c. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/complicacoes/complicacoes-do-diabetes. Acesso em: 30 de janeiro de 2021.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017d. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 28 de janeiro de 2021.

SILVA, A.E.C. da.; ACIOLY, C.M.C. Diabetes *mellitus* tipo 1: fatores desencadeantes, aspectos imunopatológicos. Anais IV CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2020.

SKYLER, J. S.; *et al.* Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes, v. 66, n. 2, p. 241-255, Dec. 2016.

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

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

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

A INFLUÊNCIA DO TIPO DE PARTO NA CONSTITUIÇÃO DA FLORA DO TRATO GASTROINTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul.
[2]Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari.
[3] Doutora em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
[4]Pós-doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul.
[5]PhD no Departamento de Ciências da Saúde e Programa de Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul.

AUTORES

BRUNA DUZ[1]
JULIO SOARES CURI[2]
CAROLINE BRAND[3,4]
CÉZANE PRISCILA REUTER[5]

Palavras-chave: *microbioma intestinal; diabetes tipo 1; tipo de parto.*

INTRODUÇÃO

O intestino humano abriga cerca de 10^{13} a 10^{14} microrganismos comensais, compondo assim, o maior sistema imunológico periférico do corpo com aproximadamente 70% das células imunológicas periféricas (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019). Frente ao grande aumento do número de cesarianas, atualmente é o procedimento cirúrgico mais realizado nas mulheres em idade fértil e considerando que, praticamente uma a cada cinco mulheres no mundo darão à luz por cesárea (BETRÁN *et al.*, 2016; CHO; NORMAN, 2013), urge a necessidade de se compreender as implicações de tal procedimento para a saúde da criança e para sua constituição inicial do trato gastrointestinal.

Nesse sentido, acredita-se que o modo de parto influencie no desenvolvimento do sistema imunológico por diversas vias, dentre as quais, por meio da colonização do trato gastrointestinal (CHO; NORMAN, 2013). Considera-se que, na maioria dos casos, o trato gastrointestinal seja estéril até o nascimento e sofra a influência da colonização conforme o mecanismo de parto (via vaginal ou cesárea). Ademais, sugere-se a possibilidade de grande influência de fatores ambientais no desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), além da influência genética já fortemente estabelecida. Tal pensamento, deve-se ao fato de que houve um aumento na incidência de diabetes em menores de 15 anos de idade, ao longo das últimas décadas, associado ao fato de que dos 70%

dos portadores de alelos de risco, menos de 10% desenvolvem a doença em sua forma clínica. Dessa forma, questiona-se acerca da possibilidade do tipo de parto influenciar na colonização inicial do trato gastrointestinal e no tocante à constituição imunitária do indivíduo (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019; CARDWELL *et al.*, 2008)

Portanto, objetiva-se verificar a influência do tipo de parto na constituição da flora gastrointestinal e sua possível correlação enquanto fator etiológico para a manifestação do diabetes *mellitus* tipo 1 na infância e adolescência. Considerando a possibilidade de que a ausência de colonização inicial adequada predisponha o subsequente desenvolvimento de disbiose, resultando em um aumento nas doenças imunomediadas, tais como o diabetes tipo 1 nessa faixa etária (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019; MAGNE *et al.*, 2017; SILJANDER, 2016; GÜLDEN *et al.*, 2015; KNIP;WALKER, 2014). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, o número de jovens com idade abaixo dos vinte anos com DM1 no mundo duplicou dos anos de 2015 para 2017 (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada no período de janeiro a fevereiro de 2021, a fim de buscar maior aprofundamento do conhecimento sobre o tema investigado. Para tal, a busca por referencial teórico ocorreu na base de dados do *Google* Acadêmico com os descritores: *type of delivery, colonization of the gastrointestinal trac; type 1 diabetes mellitus; kids, teenagers* ou suas variantes.

Os critérios de inclusão foram: obras publicadas no período entre os anos 2000 a 2020, nos idiomas inglês e espanhol, disponibilizados na íntegra. Desta busca foram encontrados 16.500 artigos, os quais foram submetidos ao filtro de "ordem de relevância" para a pré-seleção dos 100 primeiros. Os critérios de exclusão foram: artigos em português, em duplicidade, resumos e publicados anteriormente ao ano 2000 e obras que não atendiam ao objetivo deste estudo. Após o uso dos critérios de seleção restaram 14 obras que foram lidas minuciosamente para a coleta de dados.

Posteriormente, as referências foram importadas e organizadas no *EndNote Web* e em seguida, exportadas para o Microsoft Word 16.45. Os resultados foram apresentados e discutidos em categorias que contemplaram: as diferenças entre o diabetes tipo 1 e 2; incidência do diabetes tipo 1 e sua relação com o parto cesáreo; fatores moduladores da microbiota gastrointestinal; influência de fatores ambientais, maternos e do tipo de parto na ocorrência do DM 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diferença entre o diabetes *mellitus* tipo 1 e 2

Tendo em vista que o DM1 é um dos distúrbios metabólicos mais comuns em crianças e adultos jovens, é importante compreendermos suas características e realizarmos sua diferenciação

frente ao DM 2. O DM 1 caracteriza-se por ser uma doença autoimune mediada com perda progressiva de células-β produtoras de insulina localizadas nas ilhotas de Langerhans, no pâncreas (KNIP; SILJANDER, 2016; GÜLDEN *et al*., 2015; TAI *et al*., 2015). No diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), além desse acometimento, associa-se à resistência à insulina nas células adiposas, hepáticas e musculares (PAUN; DANSKA, 2016; TAI *et al*., 2015). Ademais, outra diferença pauta-se no fato de que a maioria das variantes associadas ao DM 1 estão alocadas em genes que controlam a imunidade, enquanto, que, no DM 2 estão associadas aos genes que controlam a transcrição, sinais de adipo-citocina e a regulação β do ciclo celular. Assim, apesar das tipologias compartilharem morbidades clínicas, as causas das doenças são consideradas distintas (PAUN; DANSKA, 2016).

Aumento da incidência de diabetes *mellitus* 1 e de parto cesáreo

Quanto às recomendações para realização do parto cesáreo, apesar de indicadas que as taxas permaneçam em valores inferiores a 15%, em países como o Brasil sua realização na rede pública e privada é de 40 a 45% e de 80 a 95%, respectivamente. Sendo que, o país ocupa o primeiro lugar no preocupante *ranking* de países que mais realizam tal procedimento (MAGNE *et al*., 2017).

Portanto, crê-se que não apenas a susceptibilidade genética, mas também os fatores ambientais influenciem na expressão e manifestação clínica da doença. Já que, em consonância ao aumento do número de realizações de parto cesáreo, houve um aumento significativo na incidência de diabetes *mellitus* tipo 1 em menores de cinco anos de idade. Estima-se que a incidência e o número de mortes por DM 1 dobre nesta faixa etária entre os anos de 2005 e 2030 (GÜLDEN *et al*., 2015; TAI *et al*., 2015).

Modulação da microbiota

Confirmou-se que a microbiota intestinal alterada, seja em sua composição ou função, está fortemente correlacionada com fatores que contribuem para a incidência de DM 1 e o DM 2, além da obesidade e na regulação da autoimunidade celular β (PAUN; DANSKA, 2016; TAI *et al*., 2015). Dessa maneira, na ausência de colonização inicial adequada, há o subsequente desenvolvimento de disbiose, já que as células T auxiliares ingênuas, conhecidas como Th0, não se diferenciam em Th1, Th2 e Th17 (WALKER, 2014).

Corroborando tal perspectiva, percebeu-se que a grande maioria das crianças que progridem para o DM 1 clínico antes da puberdade possuem níveis detectáveis de autoanticorpos associados ao DM 1, antes dos três anos de idade. Além de possuírem microbiota menos diversa e com mais patobiontes (PAUN; DANSKA, 2016; KNIP; SILJANDER, 2016).

Nessa acepção, compreende-se que exista uma janela de tempo entre o nascimento e os três anos de idade em que o processo de doença do DM 1 é iniciado e a microbiota intestinal passa por um desenvolvimento dinâmico alcançando um estado microbiano semelhante ao de um adulto, apenas ao final de seu terceiro ano de idade (MAGNE *et al*., 2017; KNIP; SILJANDER, 2016).

Deste modo, os estudos realizados até o presente momento relevam nesses indivíduos, um aumento acentuado nos níveis de *Clostridium*, Bacteroides, *Veillonella* e uma diminuição em *Lactobacillus, Bifidobacterium, Blautia coccoides e Prevotella* (KNIP; SILJANDER, 2016).

Funcionalmente, a microbiota associada ao DM 1 altera sua forma de funcionamento da síntese de nutrientes para a auxotrofia, resultando em uma maior produção de metabólitos com potencial pró-inflamatório aumentado e um perfil lipídico sérico alterado no hospedeiro (PAUN; DANSKA, 2016). Entretanto, se essa disbiose é uma causa ou apenas uma consequência do processo da doença, ainda permanece inexplicado (KNIP; SILJANDER, 2016).

Influência do tipo de parto

Acredita-se que o modo de parto influencie no desenvolvimento do sistema imunológico na prole por diversas vias, tais como a variação na colonização bacteriana do trato gastrointestinal; os diferentes níveis de estresse adaptativo de nascer; regulação epigenética alterada da expressão gênica (CHO; NORMAN, 2013). Neste sentido, dando-se um maior enfoque no primeiro por ser o objetivo do presente trabalho, pode-se compreender que o modo de parto determina quais cepas de bactérias colonizarão inicialmente o intestino do recém-nascido. Uma vez que, aqueles nascidos por cesariana possuíam um microbioma intestinal que se assemelhava ao da microflora materna, enquanto os nascidos por parto vaginal tinham flora semelhante ao do canal de parto e períneo maternos (MAGNE *et al*., 2017; GÜLDEN *et al*., 2015).

Deste modo, representando uma maior colonização por *Staphylococcus, Corynebacterium e Propionibacterium* em nascidos por cesárea, em contrapartida de uma colonização mais acentuada por *Lactobacillus, Prevotella e Sneathia*, nos nascidos por via vaginal (MAGNE *et al*., 2017; KNIP; SILJANDER, 2016; PAUN; DANSKA, 2016).

Além do mais, o nascimento por cesariana atrasa a colonização do intestino por *Lactobacillus, Bifidobacterium* e, principalmente, *Bacteroides spp*, sendo que esse estabelecimento bacteriano reflete o de uma criança nascida por via vaginal apenas aos seis meses de idade. Porquanto, altos níveis destes dois últimos durante os seis meses iniciais de vida estão associados com a maturação do tecido linfático associado ao intestino (GALT), da imunidade da mucosa e da tolerância oral, reduzindo assim o risco de distúrbios imunológicos e metabólicos. Todavia, aqueles nascidos por parto cesáreo perdem essa importante janela fisiológica de desenvolvimento imunológico, resultando em uma maior pré-disposição à distúrbios da homeostase imunológica (MAGNE *et al*., 2017; MARTIN *et al*., 2016).

Desta forma, há um aumento entre 19 e 23% no risco de DM 1 para crianças nascidas de cesariana (FRANCINO, 2018; PAUN; DANSKA, 2016; BLACK *et al*., 2015; CHO; NORMAN, 2013) e um aumento de duas vezes na progressão do DM 1 nestas crianças (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019). Assim sendo, a exposição aos micróbios intestinais e vaginais da mãe estão associados à proteção contra a inflamação e o diabetes na prole (PAUN; DANSKA, 2016).

Demais fatores com potencial de influência na colonização

Amamentação: o leite é considerado o primeiro tipo de alimento que entra no intestino do recém-nascido e contém bactérias intestinais da mãe, as quais acredita-se que se transloquem para as glândulas mamárias no final da gravidez e durante a lactação. Outrossim, bebês alimentados com leite humano por um período superior a cinco meses possuem um menor risco de desenvolvimento de DM 1 do que aqueles alimentados com fórmula. Pode-se explicar tal fato devido aos oligossacarídeos do leite materno oferecidos ao bebê servirem como substratos prebióticos para as bactérias do intestino comensal realizarem a fermentação, auxiliando na maturação e diminuição da permeabilidade intestinal, modulando o sistema imunológico do bebê (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019; KNIP; SILJANDER, 2016; GÜLDEN *et al*., 2015).

Ademais, a microbiota intestinal difere entre os bebês que recebem leite materno e aqueles que são alimentados com fórmula, sendo de, respectivamente, maior predominância de *Bifidobactérias e Lactobacilos*, versus um maior número de *Enterobacteriaceae e Bacteroides*. A vista disso, acredita-se que a disbiose intestinal, com subsequente alteração da permeabilidade intestinal, possa preceder o início clínico do DM 1 (GÜLDEN *et al*., 2015; WALKER, 2014).

Antibióticos: tendo em conta que seu uso esteja associado ao aumento do risco de desenvolvimento de DM 1, mais especificamente, tal correlação foi observada em estudos com penicilinas e cefalosporinas. Contudo, tal tendência não foi observada quando utilizado medicamentos antivirais e antifúngicos, sugerindo dessa forma que o risco aumentado de DM 1 esteja associado à disbiose causada pelo antibiótico. Além disso, esse risco foi modificado pelo tipo de parto, sendo maior em crianças nascidas por cesárea do que naquelas advindas de parto vaginal (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019).

Hormônios sexuais femininos: o dimorfismo sexual é uma característica da maioria das doenças autoimunes, com maior prevalência em indivíduos do sexo feminino do que nos do sexo masculino. Não obstante, o DM 1 parece ser a exceção, com uma incidência ligeiramente maior em meninos antes e após a puberdade e uma proporção de 3:2 entre homens e mulheres. Por conseguinte, essa descoberta sugere que os hormônios sexuais femininos podem proteger contra o desenvolvimento de DM 1. Entretanto, são poucos os estudos em humanos que analisam as diferenças sexuais e seu impacto na microbiota intestinal (KNIP; SILJANDER, 2016).

Idade materna: o risco de DM 1 na criança aumenta em 13% a cada aumento de cinco anos para a idade materna, revelando que a idade materna menor pode servir como um potencial atenuador da possibilidade de desenvolvimento da DM 1 (ALGERT *et al*., 2009).

Idade gestacional: o risco de DM 1 diminuiu 12% a cada semana adicional de idade gestacional após as trinta e quatro semanas, mostrando-nos que uma maior idade gestacional pode reduzir a probabilidade de DM 1 (ALGERT *et al*., 2009).

Peso materno: o excesso de peso materno está associado a um risco aumentado de DM 1 na prole, mesmo quando nenhum dos pais era diabético, enfatizando a conexão entre obesidade e autoimunidade (PAUN; DANSKA, 2016).

Probióticos: sua suplementação durante os primeiros vinte e sete dias de vida está positivamente correlacionada com a redução de autoanticorpos específicos para ilhotas, na medida em que auxilia melhorando a função geral destas e impactando em uma melhor imunomodulação (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019).

Suscetibilidade genética: tal predisponência genética ao DM 1 se dá, principalmente, pela presença de antígenos leucocitários humanos predisponentes (HLA), considerando que cerca de 70% dos indivíduos carregam esses alelos de risco. Todavia, menos de 10% desses indivíduos desenvolvem a doença clinicamente, demonstrando que fatores ambientais desempenham um papel crítico na sua manifestação (ABDELLATIF; SARVETNICK, 2019; KNIP; SILJANDER, 2016; GÜLDEN *et al*., 2015; TAI *et al*., 2015).

CONCLUSÃO

Apesar da Organização Mundial da Saúde recomendar que as taxas de realização de cesárea permaneçam em valores inferiores a 15%, no Brasil sua realização chega até mesmo a 95% na rede privada. Associado a isso, houve um aumento acentuado da incidência de DM 1 em menores de cinco anos de idade, cuja incidência prevê que este valor dobre em 2020 e a mortalidade relacionada ao DM 1 dobre em 2030. Portanto, crê-se que não apenas a susceptibilidade genética, mas também os fatores ambientais influenciem na expressão e manifestação clínica da doença.

Já que, na ausência de colonização inicial adequada, especialmente no período dos primeiros seis meses após o nascimento até os três anos de idade possa ocorrer uma disbiose, caracterizada por microbiota menos diversa e com mais patobiontes. Acredita-se que, o modo de parto esteja fortemente correlacionado com essa colonização inicial, já que, aqueles nascidos por cesárea possuem suas bactérias oriundas da microflora materna, enquanto os nascidos por via vaginal possuem microbiota oriundas da vagina e períneo maternos. Associado ao fato de que, há um atraso na colonização dos nascidos por cesárea, que faz com que percam a importante janela imunológica dos seis primeiros meses, resultando assim em um aumento entre 19 e 23% no risco de DM 1 para as crianças nascidas por essa via de parto e duas vezes mais chances de progressão do DM1. Assim sendo, a exposição aos micróbios intestinais e vaginais da mãe está associada à proteção contra inflamação e diabetes na prole.

Ademais, aparentemente atuam como fatores predisponentes para o DM 1, o uso de antibióticos pela mãe ou bebê e a susceptibilidade genética. Já, como possíveis fatores protetores contra o desenvolvimento do DM 1 destacam-se: a amamentação, hormônios sexuais femininos, menor idade e peso maternos, maior idade gestacional e uso de probióticos.

Por fim, apesar da pesquisa acerca da microbiota intestinal e suas interações com o hospedeiro terem crescido nos últimos vinte anos, são necessários mais estudos para que tenhamos cada vez mais um arsenal crescente de informações que nos permitam completar as lacunas que porventura faltem e caracterizar a disbiose como causa ou consequência do DM 1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELLATIF, A.M.; SARVETNICK, N.E. Current understanding of the role of gut dysbiosis in type 1 diabetes. Journal of Diabetes, v. 11, n. 8, p. 632-644, Marc. 2019.

ALGERT, C.; *et al.* Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. Diabetic medicine, v. 26, n. 12, p. 1193-1197, Dec. 2009.

BLACK, M.; *et al.* Planned cesarean delivery at term and adverse outcomes in childhood health. Jama, v. 314, n. 21, p. 2271-2279, Dec. 2015.

CARDWELL, C.R.; *et al.* Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Springer, v. 314, n. 21, p. 2271-2279, Feb. 2008.

CHO, C.E.; NORMAN, M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. American journal of obstetrics and gynecology, v. 208, n. 4, p. 249-254, Apr. 2013.

FRANCINO, M.P. Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. Annals of Nutrition and Metabolism, v. 73, n. 3, p. 12-16, July. 2018.

GÜLDEN, E.; *et al.* The gut microbiota and type 1 diabetes. Clinical Immunology, v. 159, n. 2, p. 143-153, Aug. 2015.

KNIP, M.; SILJANDER, H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, v. 12, n. 3, p. 154, Jan. 2016.

MAGNE, F.; *et al.* The elevated rate of cesarean section and its contribution to non-communicable chronic diseases in Latin America: the growing involvement of the microbiota. Frontiers in pediatrics, v. 5, p. 192, Sept. 2017.

MARTIN, R.; *et al.* Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. PloS one, v. 11, n. 6, Jun. 2016.

PAUN, A.; DANSKA, J. S. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. Pediatric Diabetes, v. 17, n. 7, p. 469-477, Aug. 2016.

ROMANO-KEELER, J.; WEITKAMP, J.-H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. Pediatric research, v. 77, n. 1-2, p. 189-195, Oct. 2015.

TAI, N.; *et al.* The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, v. 16, n. 1, p. 55-65, Marc. 2015.

WALKER, W.A. Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. Journal of clinical gastroenterology, v. 48, p. 8-11, Nov./Dec. 2014.

DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E SEUS ASPECTOS ENDÓCRINOS E IMUNOLÓGICOS

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do Curso de Medicina no Claretiano - Centro Universitário, Rio Claro – SP.
[2]Docente do Curso de Medicina, Claretiano – Centro Universitário, Rio Claro – SP.

AUTORES

ANA LAURA MARTINS MARRA MAGNO LUCINDO[1]
GABRIELLA SOARES DE SOUZA[2]

Palavras-chave: *diabetes mellitus tipo 1, autoanticorpos, glicemia de jejum, linfócitos T.*

INTRODUÇÃO

Diabetes m*ellitus* tipo 1

O Diabetes *Mellitus* do tipo 1 (DM 1) é considerado uma doença endócrina autoimune órgão-específica, no qual resulta em destruição seletiva das células beta localizadas nas ilhotas pancreáticas (responsáveis pela produção de insulina), devido a infiltração progressiva de células inflamatórias pelos linfócitos T autorreativos. As manifestações clínicas do distúrbio metabólico surgem quando cerca de 80% das células beta pancreáticas são destruídas. Este processo, mediado pelo sistema imunológico, ocasiona um quadro permanente de hiperglicemia, característico da patologia. Invariavelmente há necessidade de reposição insulínica exógena (AMARAL *et al.*, 2001).

A doença apresenta patogenia complexa, envolvendo a participação de vários fatores, dentre os quais, a suscetibilidade imunogenética com forte associação aos genes de histocompatibilidade (HLA), eventos ambientais (infecções) e resposta autoimune contra antígenos próprios pancreáticos, presença de linfócitos autorreativos e autoanticorpos que provocam a destruição das células beta pancreáticas, desencadeando as anormalidades metabólicas típicas dessa doença. Diante disso, é uma doença autoimune crônica que representa 5% a 10% dos casos de diabetes e decorre da destruição imunomediada seletiva das células-beta das ilhotas pancreáticas (AMARAL *et al.*, 2001)

O grau de destruição celular é variável. Logo, é rápido e intenso em crianças e adolescentes e é de instalação mais lenta em adultos, que podem manter a função residual das células-beta por até alguns anos após o diagnóstico. É uma das doenças crônicas mais comuns e graves, sendo caracterizada pela presença de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos. Acredita-se que a evolução dessa doença não é classificada como aguda e sim como um processo de autoagressão,

com evolução lenta que se desenvolve durante anos em uma fase pré-clínica. No período da manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito limitado ou praticamente ausentes. O desenvolvimento da patologia envolve a participação de vários tipos de células que compõem o sistema imune inato e adaptativo. Sabe-se que essa doença está sob o controle de vários loci de susceptibilidade genética, mas também é influenciada por fatores ambientais tais como agentes infecciosos (COPPIETERS *et al*., 2012).

Outrossim, a história natural do DM I inclui quatro estágios distintos: (I) pré-clínico: autoimunidade dirigida às células beta, com uma diminuição aguda e progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; (II) início do diabetes clínico; (III) remissão transitória (IV) diabetes associado com complicações agudas, crônicas (retinopatia, nefropatia e vasculopatia) e morte (AMARAL *et al*., 2001)

O quadro histopatológico do DM 1 é caracterizado pela presença de infiltrado inflamatório de células mononucleares, com predominância de linfócitos T, raras células betas ou ausência destas nas ilhotas de Langerhans. O processo autoimune que resulta no DM 1 pode ser devido a uma falha no desenvolvimento ou manutenção da tolerância imunológica aos autoantígenos (VAN BELLE *et al.*, 2011). Portanto, o DM 1 autoimune é uma doença complexa, no qual envolve fatores genéticos e ambientais, levando à destruição imunomediada das células-beta. O diagnóstico e o tratamento do acometimento autoimune de outros tecidos, particularmente o tiroidiano, são importantes na redução de comorbidades, além de visar a conscientização com menores custos para a saúde pública.

Marcadores imunológicos

Em princípio, há vários mecanismos imunológicos relatados na patogenia do DM 1, mas os principais marcadores imunológicos dessa doença são os celulares e os humorais, além dos marcadores genéticos, no qual correspondem aos demais genes associados à suscetibilidade da doença. Diante disso, os marcadores celulares possuem a presença dos linfócitos T (principalmente TCD 4 e TCD 8), das células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas. Em complemento, há a participação de moléculas de histocompatibilidade e as moléculas coestimulatórias. Os Linfócitos T-CD 4 ativados produzem reações inflamatórias e secreção de citocinas ocasionando a insulite, levando à morte das células-beta. Os linfócitos T-CD 4 auxiliam ativando os linfócitos T-CD 8, considerados os mais importantes na destruição autoimune, pois reconhecem os antígenos pancreáticos ligado às moléculas de HLA de classe 1. Os linfócitos B, até em sua diferenciação para plasmócitos e mesmo sendo célula de defesa, tem sua ação dentro dos mecanismos humorais que auxiliam na patogenia do DM 1 (GUYTON; HALL, 2011).

Já os marcadores humorais são os mais importantes, e são eles: os autoanticorpos específicos (produzidos pelos plasmócitos) para antígenos das ilhotas de Langerhans que reconhecem receptores de membrana das células beta e as citocinas pró-inflamatória, decorrentes de infecção viral. Visto isso, os anticorpos anti-GAD são um dos principais autoantígenos do DM 1, embora possua diversos marcadores humorais, principalmente o autoantígeno IA-2 (GROSS *et al.*, 2002)

Marcadores endócrinos

Para um melhor entendimento em relação ao desenvolvimento do DM 1, deve-se ressaltar a importância das mensurações laboratoriais sanguíneas, tais como a glicose de jejum, a hemoglobina glicada (HB1aC) e a frutosamina. Diante disso, a glicose de jejum representa o nível de açúcar que se encontra no sangue naquele momento, no qual requer a realização de jejum mínimo de 8 horas, pois é através deste que poderá diagnosticar uma situação de hipoglicemia ou hiperglicemia A hemoglobina glicada se refere a um grupo de substâncias desenvolvidas a partir da reação entre a hemoglobina A (HbA) e um açúcar. O componente mais importante deste conjunto é a fração A1C, na qual há um resíduo de glicose ligado ao grupo amino terminal (resíduo de valina) de uma ou de ambas as cadeias beta da HbA. A ligação entre a HbA e a glicose é o produto de uma reação não-enzimática definida como glicação. Assim, o intervalo de referência da A1C nos indivíduos não-diabéticos é de 4% a 6%. Os níveis elevados de A1C não fazem, obrigatoriamente, diagnóstico de diabetes *mellitus*. Embora permitam estimar a glicemia e a avaliação da qualidade do controle glicêmico. A dosagem da A1C passou a ser considerada parâmetro essencial na avaliação do controle do DM, pois o nível de A1C abaixo de 7%, no portador de diabetes, reduz significativamente o risco de desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares da doença em relação ao paciente cronicamente descontrolado. Por fim, a frutosamina eleva-se na presença de níveis aumentados de glicose no sangue, indicando que o controle glicêmico foi inadequado no período supracitado. Desse modo, ela é um parâmetro normalmente complementar, mas que se torna fundamental e é utilizado como principal e mais adequado marcador dos níveis glicêmicos em diversas ocasiões (GUYTON; HALL, 2011; SUMITA *et al.*, 2008).

Logo, o objetivo desse estudo foi quantificar a prevalência dos autoanticorpos anti-GAD e anti-IA2, e assim, avaliar a eficiência do tratamento farmacológico diante aos indivíduos selecionados, a fim de reduzir as suas comorbidades, enaltecendo a prevenção e a promoção a saúde.

MÉTODO

Foi realizado um levantamento epidemiológico utilizando as bases de dados públicos como: SIAB (Sistema de Informação da Atenção Básica) e Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, no período de maio a junho de 2020, além de uma revisão de literatura nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase, ISI, PubMed e Scielo entre 2002 e 2016. As palavras chaves utilizadas foram diabetes *melittus* tipo I; marcadores imunológicos e marcadores endócrinos no idioma em português, sendo selecionados 06 artigos por se aproximarem da proposta deste estudo, visto que foi estudado os dados da população brasileira.

Somada a essa proposta, foi realizado um levantamento epidemiológico com homens na faixa etária média de 20 anos, acerca dos resultados das seguintes variáveis: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, anti-GAD e Anti-IA2 (disponíveis em bases de dados públicos, correspondente ao Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Diabéticos). Os quais apresentavam o diagnóstico confirmado de diabetes *mellitus* tipo I e os valores médios das variáveis acima citadas sem o diagnóstico de diabetes mellitus tipo I. Estes resultados foram divididos em

dois grupos, nomeados por Grupo Diabético (GD) e Grupo Controle (GC), metodologia essa para facilitar na compreensão e apresentação dos resultados encontrados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O seguinte trabalho propôs avaliar os valores médios dos níveis de glicose jejum, hemoglobina glicada, frutosamina, anti-GAD e anti-IA2, disponíveis em bases de dados públicos com diabetes mellitus tipo 1 confirmada e outros sem a sua confirmação, originando dois grupos: Grupo Controle e Grupo Diabético, que serão apresentados e discutidos abaixo.

Grupo Controle (GC)

A Tabela 1 e o Gráfico 1 respectivamente, representam os valores médios para o Grupo Controle (GC) referente aos aspectos analisados, que justificam e evidenciam o não diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo I, principalmente pelos valores de normalidade e negativo dos marcadores Anti-GAD e Anti- IA2, respectivamente.

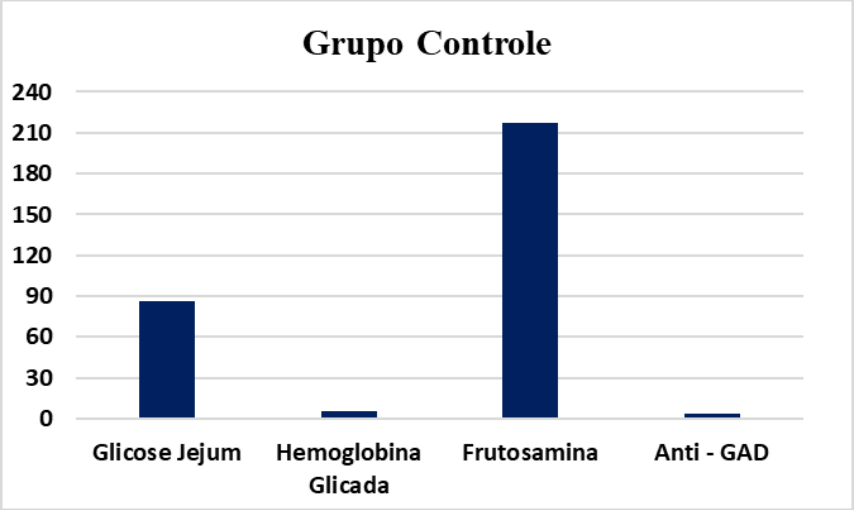
Tabela 1. Resultados obtidos no Grupo Controle expresso em média para as seguintes variáveis: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (Hb1Ac), frutosamina, Anti-GAD e Anti-IA2.

Variáveis	Média
Glicemia de jejum (mg/dl)	85,8
Hemoglobina Glicada (%)	5,5
Frutosamina (micromol/l)	216,8
Anti-GAD (UI/ml)	4,0
Anti-IA2 (UI/m)	Negativo

Diante dos resultados apresentados em valores médios para o Grupo Controle (GC), pôde-se concluir que todas as taxas consideradas no parâmetro da normalidade foram encontradas, não havendo nenhuma alteração no exame laboratorial, sendo considerados como indivíduos saudáveis. Além disso, os marcadores anti-GAD e anti-IA2 apresentaram-se negativos.

Em concordância com Guyton e Hall (2011), o nível de glicemia sanguínea em jejum no começo da manhã é normalmente de 80 a 90 (mg/dl) e o valor de 110 mg/dl já é considerado o limite superior da normalidade. O nível de glicose sanguínea em jejum acima desses valores indica diabetes *mellitus* ou pelo menos, resistência acentuada à insulina. Com isso, um indivíduo que não apresenta o diagnóstico de DM I e nenhuma predisposição genética ou ambiental, deverão apresentar níveis de glicemia de jejum inferiores a 100 mg/dl e a hemoglobina glicada constando na faixa de 4,5 a 5,6 %, a frutosamina variando entre 205 a 285 micromol/l e com os anti-GAD e anti-IA2 negativos.

Gráfico 1. Resultados obtidos no Grupo Controle expresso em média para as seguintes variáveis: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (Hb1Ac), frutosamina, Anti-GAD e Anti-IA2.



Através de protocolos instituídos em laboratórios alocados nas unidades hospitalares dos Hospitais Albert Einstein e das Clínicas (Faculdade de Medicina), estes apresentam valores de referências para as taxas analisadas sendo possível correlacionar com as médias conquistadas. Desse modo, pôde-se confirmar que o GC adquiriu valores que correspondem ao que é indicado para indivíduos saudáveis, não havendo nenhum diagnóstico através deste exame laboratorial que confirmasse a presença de DM 1 ou resistência à insulina em função de alterações ou predisposições genéticas.

B) Grupo Diabético (GD)

A tabela 2 e o Gráfico 2 respectivamente, representam os valores médios para o Grupo Diabético (GD) referente aos aspectos analisados, que justificam e evidenciam o diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus Tipo I, principalmente pelos valores positivos Anti-GAD e Anti-IA2.

Visto isso, é nítido que as médias analisadas para glicemia de jejum, hemoglobina glicada e frutosamina do Grupo Diabético (GD) estão expressivamente alteradas, comprometendo a saúde e confirmando o diagnóstico ou a predisposição para o desenvolvimento de DM 1. Ademais, tanto o marcador anti-GAD quanto o anti-IA2 evidenciaram-se positivos ao realizar o exame laboratorial, confirmando a presença ou predisposição para a doença. Uma vez que, em indivíduos portadores de DM 1 o anti-GAD mantém-se positivo durante o período de um ano após o diagnóstico em 70 a 75% dos casos e cerca de 25% continua positivo além de um ano após o diagnóstico. Assim, a análise do anti-GAD é um importante marcador para a confirmação do diagnóstico. Já em relação

ao anti-IA2 este se mantém positivo por tempo indeterminado, segundo literatura (AMARAL *et al.*, 2001).

Tabela 2. Resultados obtidos no Grupo Diabético expresso em média para as seguintes variáveis: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (Hb1Ac), frutosamina, Anti-GAD e Anti-IA2.

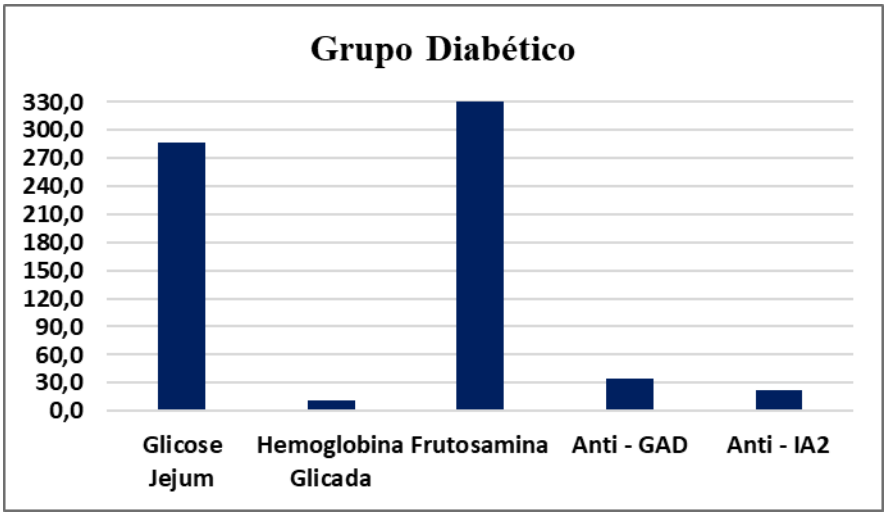
Variáveis	Média
Glicemia de jejum (mg/dl)	286,1
Hemoglobina glicada (%)	11,3
Frutosamina (micromol/l)	331,1
Anti-GAD (UI/ml)	34,8 (positivo)
Anti-IA2 (UI/ml)	22,3 (positivo)

De acordo com Lucena *et al.*, (2007), nesta doença existem alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lipídios e proteínas, assim como, alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos incluindo microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica). Deste modo, caracteriza-se por deficiência absoluta na produção de insulina no pâncreas, causando dificuldades ao fígado em compor e manter os depósitos de glicogênio (vital para o organismo). Uma vez que, durante processos endergônicos e exergônicos a manutenção dos níveis glicêmicos é fundamental, em virtude da transformação e do armazenamento de glicose em glicogênio ou vice-versa. Caso haja um desbalanço nos processos metabólicos ocorrerá acúmulo de glicose no sangue, levando a um quadro conhecido como hiperglicemia, evidenciado nas médias da Tabela 2. Logo, a eficiência das células fica reduzida para absorver aminoácidos e outros nutrientes, necessitando do uso exógeno do hormônio insulina de forma definitiva.

Desse modo, no DM 1 há uma incapacidade em produzir insulina devido a destruição das células beta pancreáticas no processo autoimune. Neste caso, quando pouca ou nenhuma insulina vem do pâncreas, o corpo não consegue absorver a glicose do sangue que se acumula e eleva os níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e frutosamina, sucedendo na positividade dos anti-GAD e anti-IA2 que confirmam o diagnóstico de DM.

Outrossim, a predisposição genética em relação a essa patologia envolve genes de diversos *locus*, os quais tem sido estudado acerca de sua participação no desenvolvimento do DM 1. Dentre os quais pode-se citar: genes do *locus* MHC classe I (HLA *locus* A, B e C), classe II (HLA *locus* DR, DQ e DP) e classe III, além de genes não-MHC, permitindo com isto, a determinação da sequência de aminoácidos de seus constituintes. O DM I é uma doença caracterizada como multifatorial, com grande importância para os fatores ambientais, além dos genéticos e 90% dos indivíduos com diagnóstico de DM 1 não tem parentes de primeiro grau com a doença (GROSS *et al.*, 2012).

Gráfico 2. Resultados obtidos no Grupo Diabético expresso em média para as seguintes variáveis: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, frutosamina, Anti-GAD e Anti-IA2.



Por fim, segundo um estudo proposto por Gross *et al.*, (2002), o diagnóstico correto e precoce do DM 1 é extremamente importante, pois permite que seja adotada medidas terapêuticas que podem retardar o aparecimento das complicações crônicas.

CONCLUSÃO

A realização desse estudo permitiu a observação de pontos fundamentais no que tange a prevalência dos autoanticorpos anti-GAD e anti-IA2, além de analisar e comprovar o diagnóstico de DM 1 por meio de exames laboratoriais acessíveis.

Os marcadores anti-GAD e anti-IA2, quando positivos, confirmam o diagnóstico de DM 1, ou a sua probabilidade. De modo que, o diagnóstico precoce possibilita o início do tratamento e das orientações pertinentes ao paciente, especialmente em relação à medicação, reduzindo as comorbidades decorrentes da doença e melhorando a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, C.F.S. *et al* Enciclopédia da Saúde: Diabetes Melittus. Rio de Janeiro; MEDSI, 2001

GROSS, J.L.; *et al*. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, Rio Grande do Sul, v. 46, n. 1677-9487, p. 05-08, fev. 2002.

GUYTON, G.; HALL, H. Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 927-999

LUCENA, J.B. da S. Diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. São Paulo. Disponível em: http://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/jbs.pdf. Acesso em: 15 de dezembro de 2020.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. Bras Patol Med Lab, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 169-174, jun. 2008.

HÁBITOS ALIMENTARES E SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

AUTORES

BEATRIZ MARIA MONTEIRO SOUZA[1]
CLARA LOPES DE LIMA[1]
LAURA DE ARAÚJO SOARES[1]

Palavras-chave: *diabetes mellitus tipo 1; doenças autoimunes; dieta.*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* pode ser caracterizado como um grupo de doenças metabólicas relacionadas à hiperglicemia. Tal condição, por sua vez, resulta de determinadas alterações na secreção e na ação da insulina. Nesse contexto, o diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM 1), presente em 5 a 10% dos casos dessa doença, manifesta-se como uma condição crônica imunomediada com alta complexidade genética e cursa com a destruição seletiva das células beta pancreáticas e com infiltração mediada por linfócitos T, provocando a deficiência insulínica (SALES-PERES *et al.*, 2016). Assim, a destruição dessas células evolui de forma subclínica ao longo de meses ou anos até que a concentração de insulina seja inferior à necessária para garantir o controle adequado da glicemia (RAK; BRONKOWSKA, 2018).

Globalmente, o DM 1 vem aumentando tanto em incidência, com aumentos anuais gerais de cerca de 2 a 3% ao ano, quanto em prevalência. Embora as definições tradicionais classifiquem o DM 1 como de início juvenil, a doença pode ocorrer em qualquer idade, com até 50% dos casos ocorrendo na idade adulta. Além disso, cerca de 50% dos adultos com DM 1 podem ser erroneamente classificados como portadores de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) inicialmente (DIMEGLIO *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, estima-se que mais de 30 mil brasileiros apresentem DM 1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar no *ranking* de prevalência de DM 1 no mundo, segundo a *International Diabetes Federation* (SBD, 2017).

Pacientes com DM 1, sobretudo crianças, geralmente manifestam a doença por meio de poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal. Cerca de um terço dos pacientes pode apresentar cetoacidose diabética como manifestação inicial do quadro e como consequência aguda da hiperglicemia. O diagnóstico de diabetes é baseado em uma concentração de glicose no sangue em jejum acima de 7,0 mmol/l (126 mg/dl), uma concentração aleatória de glicose no sangue acima de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) com sintomas ou presença de resultado anormal em teste de tolerância à glicose oral. Na ausência de sintomas, a glicemia anormal deve estar presente em duas ocasiões diferentes. O diagnóstico de diabetes também pode ser feito com base em uma concentração de

hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 48 mmol/mol (6,5%). Ao diagnóstico, apesar de pacientes com DM 1 apresentarem reduzida função das células β em comparação com controles saudáveis e com a regressão inicial da hiperglicemia pelo tratamento insulínico, pode ocorrer uma recuperação parcial da função secretora de insulina por tais células, período denominado como "lua de mel" pós diagnóstico. Tal período é caracterizado por uma quantidade mínima ou até inexistente de insulina exógena necessária para manutenção da glicemia adequada. Com o tempo, muitas dessas células residuais são perdidas (DIMEGLIO *et al.*, 2018).

O principal objetivo do tratamento insulínico no DM 1 consiste na prevenção do aparecimento e da progressão de possíveis complicações crônicas e na diminuição de riscos agudos como uma hiperglicemia severa. Tais complicações podem ser microvasculares como a nefropatia, a retinopatia e a neuropatia diabética ou macrovasculares, manifestando-se por meio de aterosclerose e formação de trombos em locais como o coração, cérebro e artérias periféricas (SALES-PERES *et a*l., 2016). O controle glicêmico ideal requer regimes de insulina de dose múltipla que mimetizam a liberação fisiológica do hormônio, com administração de insulina basal para o controle durante à noite e entre as refeições, somado ainda, a doses em *bolus* de análogos de insulina de ação rápida para cobrir as cargas de carboidratos ingeridos ao longo do dia e evitar a hiperglicemia (DIMEGLIO *et al.*, 2018).

Apesar da grande relevância do DM 1 para a clínica médica, os mecanismos responsáveis pelo seu desenvolvimento ainda não são completamente elucidados. Embora acredite-se que estejam relacionados às interações complexas entre as células β pancreáticas e genes de susceptibilidade (MHC), os sistemas imunológicos inato e adaptativo, por meio de autoantígenos e determinados fatores ambientais. Além disso, é uma doença poligênica hereditária com concordância de gêmeos idênticos de 30 a 70% e um risco de manifestação de 1 a 9% para crianças que tem pais com diabetes (DIMEGLIO *et al.*, 2018).

Nesse sentido, a genética do DM 1 revela um alto índice de desequilíbrio de ligação entre os haplótipos das classes de antígenos leucocitários humanos (HLA), fator que torna difícil detectar quais são os principais genes envolvidos na patologia. A lesão inflamatória dentro das ilhotas dos portadores de DM 1 é tipicamente caracterizada por uma diminuição ou ausência de células β produtoras de insulina, juntamente com infiltrados inflamatórios compostos de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos nas células das ilhotas pancreáticas (ANTONELA *et al.*, 2017). Além disso, sabe-se que dois haplótipos HLA classe 2 envolvidos na apresentação do antígeno, HLA DR3 e HLA DR4-DQ8 estão ligados a aproximadamente 50% da hereditariedade da doença e são prevalentes em pessoas brancas. Outros haplótipos são conhecidos por reduzirem o risco de diabetes tipo 1, incluindo o DR15-DQ6 (DIMEGLIO *et al.*, 2018).

Ademais, segundo estudos realizados em familiares de primeiro grau de pacientes portadores de DM 1, verificou-se que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos é um preditor importante de hiperglicemia clínica e diabetes. Nesse contexto, os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (*islet cell antibody*, ICA), autoanticorpo anti-insulina (*insulin autoantibody*, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8) (ATKINSON *et al.*, 2015).

Tem sido investigado os possíveis mecanismos que poderiam relacionar diferentes fatores ambientais aos fatores genéticos hereditários que causam a expressão gênica anormal em células imunes. Acredita-se que um amplo espectro de fatores ambientais possam estimular a modificação epigenética de histonas e DNA ou alterações na regulação de microRNA levando à expressão gênica anormal e perda de tolerância imunológica (ANTONELA *et al*., 2017). Estudos indicam que fatores nutricionais como a nutrição materna no período pré e pós-natal e a exposição às proteínas do leite de vaca e ao glúten durante os primeiros meses de vida de uma criança podem representar possíveis fatores de risco desencadeadores do quadro. Por sua vez, uma amamentação em longo prazo e a suplementação de vitamina D durante a infância relacionam-se a um risco reduzido de desenvolvimento de DM 1 (PIESCIK-LECH *et al*., 2017). A identificação dos possíveis determinantes ambientais responsáveis pelo desenvolvimento ou proteção contra o DM 1, objetivo desta revisão de literatura, é crucial, pois podem ser modificáveis e em última instância, serem usados na prevenção de doenças.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021, utilizando as bases de dados da *Scielo* e *PubMed* com os descritores utilizados de forma associada e individual: *diabetes mellitus type 1; autoimmune diseases; diet, food; and* nutrition e suas respectivas traduções.

Dentro dessas buscas foram encontrados 5.234 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção. Critérios de inclusão: filtros restringindo a pesquisa para produções feitas no recorte temporal de 2015 a 2020, metanálise e revisões de literatura, nos idiomas português e inglês, resultando em 103 trabalhos. Os critérios de exclusão foram: temas sem relação com o objetivo proposto, artigos publicados há mais de 10 anos ou que não tenham grande riqueza de detalhes sobre o assunto abordado, publicações como carta ou comentários, artigos anteriores a 2015, restando 14 obras. Posteriormente, os artigos foram lidos de forma minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos com base nos hábitos alimentares e sua relação com o DM 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relação dos fatores ambientais, da alimentação com glúten e do leite materno com o desenvolvimento de DM1 serão apresentados e discutidos em seguida.

Vitamina D

Nas últimas décadas, tornou-se claro que a vitamina D exerce efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, além da regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. É notório

que a incidência global da deficiência de vitamina D está aumentando drasticamente e há evidências epidemiológicas que sugerem o envolvimento da deficiência de vitamina D na patogênese do DM diabete *mellitus* tipo 1 (INFANTE *et al.*, 2019).

A vitamina D exerce seu papel imunomodulador a partir da sua forma biologicamente ativa, conhecida como calcitriol. Este, por sua vez, regula negativamente as respostas imunes adaptativas, promovendo a indução de tolerância imunológica e exercendo efeitos anti-inflamatórios por diferentes mecanismos. É importante ressaltar que, o calcitriol inibe a diferenciação, a maturação e a função das células dendríticas (CD), tornando-as mais tolerogênicas e incapazes de agir como células apresentadoras de antígenos maduras. Assim, o calcitriol reduz a apresentação de antígenos de macrófagos e a capacidade de estimulação das células T, reduzindo a expressão de superfície das moléculas de MHC de classe II. Além disso, o calcitriol atua nas células T CD8+ prevenindo sua hiperativação, a secreção de IFN-γ e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e regula a produção de citocinas pelas células imunológicas, aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-4, IL-10) e diminuindo as citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1β, IL-2 , IL-6, IL-17, IL-22, TNF-α, IFN-γ) (INFANTE *et al.*, 2019).

Nesse contexto, várias pesquisas científicas mostram que a deficiência de vitamina D está relacionada com a autoimunidade das ilhotas e progressão do diabetes autoimune, principalmente em camundongos diabéticos. Dessa maneira, é importante ressaltar que o calcitriol e seus análogos demonstraram prevenir o diabetes e a insulina em camundongos, particularmente quando administrados em uma idade precoce em diversas pesquisas (INFANTE *et al., 2019).*

Sabe-se que, além das pesquisas feitas em modelos animais, atualmente alguns cientistas buscam relacionar o papel da vitamina D com a progressão do diabetes em humanos, principalmente durante os primeiros anos de vida e na gravidez. Um grande estudo de coorte finlandês feito em recém-nascidos demonstrou pela primeira vez que, a suplementação dietética de vitamina D durante o primeiro ano de vida estava associada a uma frequência reduzida de DM 1. Além disso, a suplementação regular de vitamina D em uma dose de 2.000 IU/dia foi associada a uma redução significativa de 78% no risco de desenvolver DM 1 em comparação com a ingestão de vitamina D em uma dose mais baixa (< 2.000 IU/dia) (INFANTE *et al.*, 2019).

Em humanos, a prevalência de DM 1 está associada à radiação ultravioleta B, altitude e latitude, bem como exibe um padrão sazonal, sugerindo um papel patogenético para a vitamina D neste contexto. Além disso, a falta de tratamento suplementar de vitamina D na infância e os níveis plasmáticos maternos mais baixos de 25 (OH) D3 durante a gravidez podem estar relacionados a um risco aumentado para o aparecimento de DM 1 no decorrer da vida (RAK; BRONKOWSKA, 2019).

Uma metanálise incluindo cinco estudos observacionais relatou que o tratamento suplementar com vitamina D durante a infância está associado a um menor risco de DM 1. Finalmente, outros estudos e meta-análises demonstraram que os pacientes com DM 1 apresentam níveis séricos mais baixos de vitamina D em comparação com os controles e mostraram como a deficiência de vitamina D pode estar associada a um pior controle glicêmico. No entanto, dois grandes estudos dinamarqueses de base populacional não observaram qualquer associação entre as concentrações de vitamina D e o risco posterior de desenvolver DM 1, enquanto outros estudos não

encontraram diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre pacientes com DM 1 e os controles. Esses dados sugerem que um tratamento complementar adequado com vitamina D poderia melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM 1 e prevenir o aparecimento da doença em indivíduos de alto risco (BELLAN *et al*., 2020).

Glúten

O glúten entrou na dieta do homem há cerca de 10.000 anos na Mesopotâmia, por meio da ingestão de cereais, sendo atualmente uma fonte alimentar essencial em todo o mundo. Especialmente o trigo, que é cultivado, consumido e comercializado ao redor do mundo. Nesse sentido, é sabido que o glúten é a principal proteína de armazenamento dos grãos de trigo e pode ser definido como uma mistura complexa de inúmeras proteínas distintas, em especial, gliadinas monoméricas e gluteninas poliméricas que são insolúveis em água. Os principais aminoácidos que compõem o glúten são a prolina, glutamina e os aminoácidos hidrofóbicos, que tornam o glúten resistente à degradação completa por enzimas gástricas, pancreáticas e de borda em escova (HAUPT-JOGENSEN *et al*., 2018).

Estudos recentes buscam uma associação entre o glúten e o aumento da incidência de DM 1, sugerindo que uma dieta glúten *free* pode prevenir a doença. Tal hipótese tem como base o fato de que a doença celíaca (DC) e o DM 1 possuírem vários fatores em comum, dentre eles, o fato de que ambas as doenças são autoimunes, sendo o glúten o fator desencadeante da DC. A prevalência de DC em pacientes com DM 1 é de 3 a 8 vezes maior do que na população em geral e ambas as doenças apresentam susceptibilidade genética semelhante, pois compartilham a associação do antígeno leucocitário humano (HLA) DQ2 e DQ8. Além disso, uma dieta glúten *free* poderia amortecer o sistema imunológico inato e adaptativo, por meio da redução da secreção de interferon (INF) pelas células Th e do número de células T ativadas, células NK e células Th17. Finalmente, uma dieta glúten *free* poderia reduzir o estresse das células beta, preservando assim, o número de ilhotas (ESPOSITO *et al.*, 2019).

Vários estudos feitos em filhotes de camundongos diabéticos mostraram que uma dieta glúten *free* durante a vida fetal ou nos primeiros anos de vida reduziram os riscos de danos pancreáticos. Em um estudo mais recente em camundongos a incidência de diabetes autoimune poderia ser reduzida para 8%, junto com a redução da insulina na prole, mantendo as mães em uma dieta glúten *free* exclusiva durante a gravidez. Entretanto, os resultados em humanos ainda são inconclusivos (HAUPT-JOGENSEN *et al*., 2018).

O estudo DAISY (*The Diabetes Autoimmunity Study in the Young*) realizado em 2017, acompanhou 1.916 crianças com risco para o DM 1 com objetivo de estudar a associação da idade de introdução do glúten e de sua ingestão ao longo da infância e adolescência com o desenvolvimento de autoimunidade de ilhotas e progressão para diabetes tipo 1. O estudo não encontrou relação entre o glúten e a progressão do DM 1 em crianças de 1 a 2 anos de idade e durante seu acompanhamento. Contudo concluiu que a ingestão de glúten antes dos 4 meses de vida é um potencial fator de risco, o que apoia as recomendações gerais de alimentação infantil da Academia Americana de Pediatria (LUND-BLIX *et al.*, 2019).

Ademais, o estudo de coorte nacional prospectivo realizado na Dinamarca *"Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring: national prospective cohort study in Denmark*", que buscava associar a ingestão de glúten materna ao desenvolvimento de DM 1 na prole, evidenciou que o risco nas crianças aumentou proporcionalmente com a ingestão materna de glúten durante a gravidez (razão de risco ajustado 1,31 e intervalo de confiança de 95% 1,001 a 1,72 por aumento de 10 g/dia de glúten) (ANTVORSKOV *et al.*, 2018).

Assim, ao contrário do que foi derivado de estudos em animais, o papel do glúten como desencadeador do desenvolvimento de DM 1 em crianças geneticamente suscetíveis permanece indefinido. Como o dano pancreático em animais foi evitado quando a exposição ao glúten foi evitada durante a vida fetal ou na primeira infância, o principal objetivo de vários estudos em humanos era estabelecer em qual período da vida infantil uma dieta de glúten *free* reduzia o risco de autoimunidade de ilhotas ou no desenvolvimento de DM 1. Infelizmente, os resultados foram conflitantes e não esclarecem se uma dieta de glúten *free* pode ser uma medida eficaz para prevenir DM 1 (ESPOSITO *et al.*, 2019).

Leite materno

O tempo de exposição ao aleitamento materno, a introdução precoce ao leite de vaca e a fórmula infantil estão sendo estudados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do DM 1. Estudos demonstraram que a exposição dietética a várias proteínas do leite de vaca pode aumentar o risco de autoimunidade das células beta, enquanto o efeito positivo da amamentação no sistema imunológico da criança foi sugerido (GUNGOR *et al.*, 2019).

O papel protetor do leite materno foi parcialmente atribuído ao seu conteúdo, particularmente pelas várias substâncias antimicrobianas como a lactoferrina, lisozima e imunoglobulina. O leite materno também fornece aos bebês, macrófagos que afetam a função das células T e B, que demonstraram atividade fagocítica e secretora de fatores imunorreguladores. A amamentação parece proteger os bebês com sistema imunológico imaturo de infecções por enterovírus e, consequentemente, da autoimunidade de células B que, progressivamente, poderiam levar ao desenvolvimento do DM 1. Por outro lado, a introdução precoce de proteínas do leite de vaca pode aumentar a permeabilidade intestinal e causar sua inflamação, inclusive desregular a resposta imune à proteína do leite de vaca (GUNGOR *et al.*, 2019).

Se a amamentação protege ou não contra o diabetes tipo 1 é uma questão controversa. Existem estudos que mostram um efeito protetor, nenhum efeito, ou mesmo um efeito predisponente. A maioria dos estudos prospectivos que exploraram a associação entre a amamentação e o surgimento da autoimunidade das células β relatou que a amamentação não tem efeito. No entanto, alguns estudos indicaram que a amamentação em curto prazo é um fator de risco para o aparecimento de sinais de autoimunidade de células β (KNIP *et al.*, 2010). O estudo caso-controle "Environmental Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus Development", por exemplo, evidenciou um maior risco de desenvolvimento de DM1 associado à introdução precoce de leite de vaca, à um maior número de refeições consumidas por dia, à uma maior frequência de consumo de

carboidratos e carne e à eventos de vida estressantes durante a infância, enquanto a introdução precoce de frutas foi associada a um menor risco (ANTONELA *et al.*, 2017).

Apesar desses achados, nenhuma conclusão definitiva sobre o potencial efeito protetor do leite materno e o efeito negativo da fórmula infantil ou do leite de vaca em relação ao risco de desenvolvimento de DM 1 foi extraída. A maioria dos estudos incluídos nas meta-análises ou revisões sistemáticas apresentou problemas metodológicos significativos, principalmente relacionados à confiabilidade dos dados quanto à duração do aleitamento materno e ao momento da introdução da fórmula infantil, do leite de vaca ou dos alimentos sólidos (ESPOSITO *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, é possível concluir que o DM 1 é uma doença crônica, autoimune e de alta complexidade genética que provoca a destruição seletiva das células beta pancreáticas, resultando na incapacidade de produção insulínica. Além disso, caso esta doença não seja controlada, pode cursar com diversas complicações, portanto, sendo considerada de grande importância para a clínica médica.

Considerando que o desenvolvimento dessa doença pode estar associada aos hábitos alimentares específicos, sabe-se que, o consumo precoce de glúten e de leite de vaca pode colaborar para seu desenvolvimento. De modo que, uma alimentação rica em vitamina D e leite materno para recém-nascidos e lactentes pode ser capaz de diminuir o risco de DM 1. Além disso, é preciso destacar que o desenvolvimento dessa doença não depende apenas de fatores ambientais, mas de sua relação com fatores genéticos hereditários, sendo necessário utilizar pesquisas que relacionem ambos os fatores como desencadeantes. Apesar dos avanços relacionados ao tema, ainda não se sabe ao certo o papel desses componentes na prevenção ou indução do DM 1, evidenciando a necessidade de outros estudos capazes de elucidar melhor a influência do hábito alimentar no desenvolvimento desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONELA, B.; *et al*. Environmental risk factors for type 1 diabetes mellitus development. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, New York, v. 125, n. 8, p. 563-570, Jan. 2017.

ANTVORSKOV, J.C.; *et al*. Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring: national prospective cohort study in denmark. BMJ, v. 362, n. Xx, p. 3547, Sept. 2018.

ATKINSON, M.A.; *et al*. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes--considerations for attempts to prevent and reverse the disease. Diabetes Care, v. 38, n. 6, p. 979-988, Jun. 2015.

BELLAN, M.; *et al*. Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin d in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases. Nutrients, v. 12, n. 3, p. 789, Mar. 2020.

DIMEGLIO, L.A; *et al.* Type 1 diabetes. The Lancet, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, Jun. 2018.

ESPOSITO, S.; *et al*. Environmental factors associated with type 1 diabetes. Front. Endocrinol, v. 10, n. 592, p. 1-12 Aug. 2019.

GÜNGÖR, D.; *et al*. Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: a systematic review. Am J Clin Nutr, v. 109, n. 7, p. 817-837, Mar. 2019.

HAUPT-JORGENSEN, M. *et al*. Possible prevention of diabetes with a gluten free diet. Nutrients, v. 10, n. 11, p. 1746, Nov. 2018.

INFANTE, M.; *et al*. Influence of vitamin d on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. Nutrients, v. 11, n. 9, p. 2185, Sept. 2019.

KNIP, M.; *et al.* Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. Am J Clin Nutr, v. 91, n. 5, p. 1506-1513, Mar. 2010.

LUND-BLIX, N.; *et al*. Gluten intake and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes in children at increased risk of the disease: the diabetes autoimmunity study in the young (Daisy). Diabetes Care, v. 42, n. 5, p. 789-796, Feb. 2019.

PIEŚCIK-LECH, M.; *et al*. Systematic review: early infant feeding and the risk of type 1 diabetes. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v. 64, n. 3, p. 454-459, Mar. 2017.

RAK, K.; BRONKOWSKA, M. Immunomodulatory effect of vitamin d and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus - a narrative review. Molecules, v. 24, n. 1, p. 53, Jan. 2019.

SALES-PERES, S.H. de C.; *et al*. Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. Ciênc. Saúde Coletiva, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, 2016.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017.

DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 COMO MANIFESTAÇÃO EXTRAINTESTINAL DA DOENÇA CELÍACA: A IMPORTÂNCIA DO RASTREAMENTO E TRATAMENTO PRECOCE

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas Minas Gerais (FCMMG).

AUTORES

BÁRBARA BELLONI PEREZ COUTO[1]
IZABELLA PEREIRA CHAVES[1]
LUCAS PINHEIRO COSTA[1]

Palavras-chave: *doença celíaca; antígenos HLA; diabetes mellitus tipo 1.*

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) consiste em uma doença autoimune, onde há destruição das células beta pancreáticas pelas células T, sendo assim, há uma deficiência e até mesmo ausência de insulina (hormônio hipoglicemiante que é produzido pelo pâncreas). A falta desse hormônio é caracterizada por níveis elevados de glicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. Paralelamente, essa endocrinopatia cursa com alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos, incluindo microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica, entre outras) (FERREIRA *et al.*, 2011). Vale ressaltar que, pacientes portadores de DM 1 possuem maior risco de desenvolver outras doenças autoimunes, sendo uma dessas patologias a doença celíaca (DC) (LUDVIGSSON *et al.*, 2006).

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune inflamatória intestinal desencadeada pela ingestão de glúten. Essa proteína induz uma resposta imune inflamatória no intestino do paciente, de modo que a retirada do glúten da dieta resulta na remissão da doença. A inflamação intestinal causada por essa patologia pode resultar na destruição completa do epitélio intestinal e hiperplasia de cripta, perda da estrutura vilosa e infiltração de linfócitos, com consequente má absorção de nutrientes, vitaminas e minerais. Essa doença apresenta um variado espectro de sintomas e causas multifatoriais. Além disso, a doença é caracterizada pela dificuldade para ser diagnosticada, em parte devido à ampla gama de sintomas e pela variação em sua expressão clínica (LUNDIN *et al.*, 2015).

Tanto o diabetes tipo 1 quanto a DC compartilham uma base genética semelhante, com alta suscetibilidade associada ao genótipo HLA-DQ2 / DQ8. Este haplótipo está presente em mais de 95% dos pacientes com doença celíaca e 55% daqueles com DM 1 em comparação com apenas 20%

a 25% da população geral de ascendência europeia. Vale ressaltar que, vários outros genes também estão implicados na suscetibilidade de ambas as doenças (LUDVIGSSON *et al.*, 2006).

Portanto, como a DC é frequentemente relacionada com o DM 1, o presente trabalho buscou demonstrar que a análise genética pode ter um valor substancial no monitoramento daqueles indivíduos que, do ponto de vista genético, apresentam alto risco de desenvolver a doença celíaca. Contudo, que ainda não apresentam manifestações evidentes, possibilitando o diagnóstico e o tratamento precoces. O que é muito benéfico para a saúde e bem-estar desses pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scielo, PubMed e Lilacs.* Foram utilizados os descritores: glúten; *gluten-free*; doença celíaca; diagnóstico celíaco; antígenos HLA; diabetes *mellitus* tipo 1. Desta busca foram encontrados 1999 que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; publicados no período 2005 a 2020, cuja temática era compatível com o tema proposto; estudos do tipo (revisão, metanálise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: são: 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 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: complicações do diabetes *mellitus;* associação entre doença celíaca e diabetes *mellitus;* hiperglicemia crônica e suas complicações; doença celíaca e doenças autoimunes, genes comuns e distintos da diabetes tipo 1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 é dito como uma das formas mais graves de autoimunidade e que está diretamente associado à doença celíaca (LEFFLER *et al*., 2015). Estudos recentes evidenciaram que a prevalência da DC confirmada por biópsia em uma população de pacientes com DM 1 foi de 6%. Neste estudo, a prevalência foi menor em adultos com diabetes tipo 1 (2,7%) e em populações mistas com crianças e adultos com diabetes tipo 1 (4,7%) do que em crianças (6,2%) com diabetes tipo 1. Além disso, aproximadamente 6% dos pacientes com DC também possuem DM 1 (ELFSTRÖM *et al*., 2014). Em indivíduos que possuem DM 1, as células beta pancreáticas que produzem e secretam insulina são destruídas por um ataque autoimune. As duas doenças se relacionam a partir de uma complexa interação devido a suscetibilidade genética e exposição ao meio, associando-se com o complexo principal de histocompatibilidade, antígeno de classe II DQ2, e compartilham o loci não-HLA (SMYTH *et al*., 2008).

Aproximadamente 50% dos indivíduos que desenvolvem DM 1 são diagnosticados antes dos 15 anos de idade. Crianças com DM 1 apresentam risco aumentado de doença celíaca, com prevalência de doença celíaca confirmada por biópsia variando de 1 a 11% (DUBÉ *et al*., 2005).

Dessa maneira, diretrizes de diabetes pediátrica e sociedades de gastroenterologia já estão recomendando o rastreamento de crianças com DM 1 para DC (SILVERSTEIN *et al.*, 2004). A partir do ponto de vista do paciente há diversas vantagens para a triagem precoce dos pacientes com DM 1, entre elas, o potencial de melhorar o controle do diabetes e evitar as manifestações da DC em longo prazo. Vale ressaltar que, a introdução precoce de glúten pode ser um fator de risco comum para doença celíaca e diabetes tipo 1 (NORRIS *et al.*, 2005).

A correlação da prevalência de pacientes portadores de DM 1 e DC é notória e muitas vezes, a DC se manifesta de forma assintomática, podendo agravar o quadro clínico em relação ao DM 1. O diagnóstico e o tratamento adequados da DC são essenciais para reduzir as possíveis complicações e riscos decorrentes do diabetes, promovendo uma melhoria na qualidade de vida do paciente portador de ambas as comorbidades (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

A doença celíaca pode ser responsável por acelerar o agravamento do DM 1 com o aparecimento de complicações crônicas ainda de forma prematura. Um exemplo de complicação é a nefropatia diabética (ND), sendo um quadro caracterizado pela presença de lesões nos vasos sanguíneos renais, resultando em uma eliminação anormal das proteínas do organismo na urina durante o processo metabólico de filtração e excreção desempenhados pelos rins. Tal complicação surge mais precocemente em pacientes portadores de DC, identificada cerca de 24,1 anos após o início do quadro de diabetes (25 % dos pacientes com ambas as doenças) em contrapartida aos 30,2 anos de progressão do DM 1 que culminou no desenvolvimento da nefropatia diabética (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017). Suspeita-se do papel da doença celíaca no desenvolvimento de um quadro de hiperglicemia crônica em consequência de níveis mais elevados de hemoglobina glicada, sendo um dificultador no controle glicêmico dos indivíduos com ambas as enfermidades. A hiperglicemia crônica resulta na formulação de produtos de um processo conhecido como glicosilação avançada, que permite o estabelecimento de ligações cruzadas entre proteínas, modificando a estrutura e destas, bem como das funções desempenhas na membrana basal, no endotélio e na matriz extracelular. O resultado é o espessamento das membranas basais glomerulares e posterior lesão vascular endotelial com a progressão do quadro clínico nos rins. Além disso, a hiperglicemia também apresenta outras repercussões em diferentes sistemas do organismo, como no caso da retinopatia diabética (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações mais comuns do DM 1 e a causa mais frequente de cegueira adquirida. Estudos evidenciam que quase 100% dos indivíduos com a enfermidade metabólica apresentarão progressão para algum estágio de retinopatia, após 15 anos da doença (BOSCO *et al.*, 2005). A etiopatogenia dessa complicação é decorrente de um estado de hiperglicemia crônica do organismo, gerando alterações microvasculares no tecido da retina e consequentes mudanças circulatórias, tais como: a perda do tônus vascular, a alteração do fluxo sanguíneo, a elevação da permeabilidade dos vasos, ademais de posteriores extravasamentos e edemas, obstrução vascular, culminando na neovascularização e formação de vasos extremamente fragilizados. Os vasos neoformados são bastante suscetíveis à ruptura, gerando quadros de hemorragias na região e consequente descolamento de retina, podendo culminar na perda visual do paciente, importante fator de morbidade decorrente do diabetes *mellitus* (BOSCO, 2010).

Ademais, o estado de hiperglicemia gerado no organismo é fator desencadeante para a neuropatia periférica, que apresenta diversas manifestações clínicas, inclusive quadros assintomáticos com destaque para a polineuropatia simétrica distal (mais prevalente e conhecido por pé diabético). A etiopatogenia dessa complicação é decorrente do estado hiperglicêmico apresentado pelo organismo, induzindo a demasiada entrada de glicose nas células dos tecidos neuronal e endotelial com posterior deposição de sorbitol e de frutose no meio intracelular. Visto que, a glicose depende da insulina para o seu transporte no meio intracelular, culminando em uma hipertonicidade intracelular, influxo celular e lesão da célula, gerando alteração no processo de condução dos impulsos nervosos (BOSCO, 2010).

A associação entre a doença celíaca e o DM 1 é responsável por ocasionar um maior risco cardiovascular, pois foi identificado que portadores de ambas as moléstias apresentam menores níveis de HDL-colesterol, associado à possíveis quadros mais graves de aterosclerose em decorrência de um maior espessamento da camada íntima-média. O HDL é capaz de transportar o colesterol de forma reversa, ou seja, realiza a remoção deste das células e o encaminha ao fígado objetivando sua posterior excreção. O fato de o HDL-colesterol prevenir a oxidação é possível a agregação das moléculas de LDL nas paredes das artérias, reduzindo o risco aterogênico em potencial apresentado pela lipoproteína. Em consequência dos níveis mais reduzidos de HDL-colesterol em pacientes com DC e DM 1, o processo anteriormente descrito fica mais ativo, induzindo a uma maior chance de desenvolvimento de doenças cardiovasculares no paciente. Suspeita-se que que os indivíduos portadores de ambas as comorbidades apresentam índices mais baixos da Apo-A1 intestinal, apoproteína produzida pelas células intestinais e uma das principais composições do HDL-colesterol, auxiliando no transporte reverso do colesterol. A enteropatia decorrente da ingestão de glúten em pacientes celíacos é responsável pela atrofia das células intestinais, resultando em menores níveis da Apo - A1 (NASCIMENTO *et al.*, 2016)

Por fim, foi identificado que pacientes com a doença celíaca apresentam níveis mais elevados de glicose, propiciando o surgimento do quadro de hiperglicemia crônica e, devido ao estímulo a um processo de glicosilação avançada, os produtos deste fenômeno são capazes de resultar em um dano tecidual direto à parede arterial. O que culmina na progressão para doença vascular aterosclerótica, afetando as artérias coronárias e propiciando o surgimento de comorbidades cardiovasculares (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da doença celíaca nos pacientes acometidos por DM 1 é crucial para que se possa retardar o aparecimento de complicações como a nefropatia diabética e a neuropatia periférica. O glúten ao ser ingerido por pessoas alérgicas, promove um processo de inflamação no intestino, alterando a absorção dos alimentos, propiciando flutuações de glicose no sangue de maior frequência e intensidade, dificultando o controle glicêmico em pacientes com DM 1. Assim, o diagnóstico precoce é essencial para o controle do quadro de diabetes no paciente (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

O diagnóstico da DC apresenta complicações devido as possíveis discordâncias entre os achados sorológicos, clínicos e histológicos, sendo que a suspeita se dá a partir dos sinais e sintomas relatados (diarreia crônica, anemia ferropriva, flatulência, deficiência de ácido fólico e de vitaminas lipossolúveis), além de outras enfermidades associadas, com destaque para o DM 1. Um dos testes utilizados é o sorológico, em que há a avaliação de anticorpos específicos, o EMA e anti-tGT, indicativos de dano histológico da região intestinal afetada, podendo estes estarem negativos após a suspensão da ingestão de alimentos com glúten, não sendo um critério de exclusão diagnóstica da doença (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

A biópsia é o padrão ouro utilizado para o diagnóstico da DC, obtida por intermédio do exame endoscópico e utilizada para casos específicos, como na suspeita clínica com sorologia positiva; pacientes de risco com sorologia positiva e suspeita clínica com sorologia negativa. Há a avaliação da presença de lesões na amostra tecidual retirada, ocorrendo classificação de acordo com a lesão encontrada (classificação de Marsh, subdivididos em lesão infiltrativa, lesão hiperplásica ou lesão destrutiva) (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

Ademais, a biologia molecular também é utilizada como ferramenta de critério de exclusão diagnóstica, apropriada em casos de diagnóstico mal definido ou quando não será realizada a biópsia para a confirmação. Os marcadores genéticos avaliados são o HLA-DQ2 E DQ8, genes responsáveis pela contribuição da predisposição genética da doença, estando presentes em mais de 95% dos pacientes celíacos (LIU *et al.*, 2014).

Tratamento

O tratamento da doença celíaca, ainda o único atualmente disponível, se dá pela suspensão da ingestão de alimentos com glúten, devendo tal restrição na dieta ser permanente e definitiva. A não ingestão de glúten por pacientes acometidos com DC e DM 1, concomitante, se faz de suma importância para o controle glicêmico. Levando em consideração que a ingestão da proteína por pessoas celíacas repercute em níveis mais elevados de glicose no organismo, com possível progressão para quadros de hiperglicemia crônica. Além disso, o paciente também deve manter as recomendações de tratamento para o DM 1 como: a administração regular de insulina, o controle da dieta, o monitoramento frequente da glicemia e a prática de exercícios físicos, visando a manutenção de níveis glicêmicos e da hemoglobina glicada dentro de parâmetros aceitáveis. O tratamento adequado de ambas as moléstias é de suma importância para que haja a diminuição de possíveis complicações e de riscos decorrentes do diabetes, promovendo bem-estar e menor morbidade na vida do paciente portador de ambas as doenças (DAMASCENO; DOMINGUETI, 2017).

CONCLUSÃO

A partir deste estudo foi possível concluir que mais de um paciente em cada vinte portadores de diabetes tipo 1 teve o diagnóstico de doença celíaca confirmada por biópsia. Essa prevalência é alta o suficiente para motivar o rastreamento da doença celíaca nos portadores de DM 1. Em muitos

casos, os sintomas da doença celíaca não são diagnosticados, pois grande parte dos indivíduos assumem que são apenas sintomas do diabetes.

Sendo assim, para que seja realizado um melhor controle do DM 1 é imprescindível que seja descoberta a causa subjacente de qualquer sintoma sentido pelo paciente. As pessoas que possuem DM1 e DC concomitantemente possuem um controle do diabetes dificultado em virtude do glúten, que está presente nos alimentos e inflama o intestino, mudando a forma como estes alimentos são absorvidos, resultando em valores de glicose no sangue mais oscilantes. Dessa maneira, aos indivíduos que possuem ambas as doenças autoimunes, é fundamental que seja seguida uma dieta rigorosa para reduzir os riscos advindos destas enfermidades descompensadas ou não tratadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOSCO, A.; *et al*. Retinopatia diabética. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 217-227, Abr. 2005.

DAMASCENO, J.A.; DOMINGUETI, C.P. Associação entre doença celíaca e complicações do diabetes em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1: revisão sistemática. Rev Soc Bras Clin Med, v. 15, n. 3, p. 206-213, jul./set. 2017.

DUBÉ, C.; *et al.* The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. Gastroenterology, v. 128, n. 4, p. 57-67, Apr. 2005.

ELFSTRÖM, P.; *et al*. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, v. 40, n. 10, p. 1123-1132, Oct. 2014.

FERREIRA, L.T.; *et al*. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v. 36, ed. 3, p. 182-188, dez. 2011.

LEFFLER, D.A.; *et al.* Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 12, n. 10, p. 561-571, Aug. 2015.

LIU, S.M.; *et al*. Doença celíaca. Rev Med Minas Gerais, v. 24, n. 2, p. 38-45, Fev. 2014.

LUDVIGSSON, J.F.; *et al.* Celiac Disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. Diabetes Care, v. 29, n. 11, p. 2483-2488, Oct. 2006.

LUNDIN, K.E.A.; WIJMENGA, C. Coeliac disease and autoimmune disease - genetic overlap and screening. Gastroenterol. Hepatol. advance, v. 12, n. 9, p. 507-515, Aug. 2015.

NASCIMENTO, O.J.M. do; *et al.* Neuropatia diabética. Rev. dor, São Paulo , v. 17, supl. 1, p. 46-51, 2016 .

NORRIS, J.M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. Jama, v. 293, n. 19, p. 2343-2349, May. 2005.

SILVERSTEIN, J.; *et al.* Care of children and adolescents with type 1 Diabetes: a statement of the american diabetes association. Diabetes Care, v. 28, n. 1, p. 186-212, Dec. 2004.

SMYTH, D.J.; *et al.* Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. New England Journal of Medicine, v. 359, n. 26, p. 2767-2777, Dec. 2008.

RELAÇÃO DE BIOMARCADORES EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E TIREOIDITE AUTOIMUNE

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas de Medicina da Universidade de Rio Verde – UniRV.
[2]Enfermeira pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás.
[3]M*édica Assis*tente da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Estadual Paulista- UNESP- Botucatu-SP.

AUTORES

ANA CAROLINA DE SOUSA ANDRADE[1]
CAROLINE SOUZA ARAÚJO[1]
LAÍS CORREA MARQUES[1]
MARIA NILA SUTANA DE MENDONÇA[1]
THAINÃ MEDEIROS DE SOUZA ANDRADE[2]
RENATA GIACOMINI OCCHIUTO FERREIRA LEITE[3]

Palavras-chave: *diabetes mellitus tipo 1; biomarcadores; tireoidite autoimune.*

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é responsável pela defesa do hospedeiro, integrando estruturas e processos biológicos para a proteção do organismo contra patógenos invasores. Esse sistema é responsável pela resposta imune que combina mecanismos da imunidade inata adaptativa (TSOLI, *et al*., 2019). Dessa forma, as doenças autoimunes (DAI) são condições clínicas posteriores à agressão de componentes do sistema imunológico do indivíduo, contraestruturas celulares de tecidos do próprio hospedeiro. Essa atividade resulta de uma interação complexa entre fatores ambientais e predisposição genética (LOPES, 2018).

Já o sistema endócrino está relacionado com diversas doenças autoimunes com impactos e gravidades diferentes de acordo com o órgão afetado. Essas doenças metabólicas autoimunes podem se agrupar em famílias e coexistir nos mesmos indivíduos. Existem algumas associações nosológicas entre as glândulas que são chamadas de síndromes poliglandulares autoimunes, há também a existência de endocrinopatias autoimunes, acompanhadas de doenças autoimunes não endócrinas, seja do tecido conjuntivo, da pele ou de doenças gastrointestinais (RUGGERI *et al.*, 2018).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diabetes *mellitus* é considerado um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente. É imunomediado em mais de 95% dos casos, considerado uma doença poligênica e autoimune específica do pâncreas. Na patogênese da doença, é identificada a infiltração linfocítica e inflamação que levam à destruição das células β e deficiência absoluta de insulina, interagindo com fatores ambientais e genéticos. Existem dois tipos principais de diabetes *mellitus*, o tipo 1 consiste na deficiência de insulina por destruição autoimune

das células β, enquanto o tipo 2 possui uma etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais (SBD, 2019-2020).

A predisposição genética para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) está relacionado com alelos do *locus* do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) I e II. Os fatores ambientais incluem compostos dietéticos (leite de vaca, por exemplo) ou vírus (seja Coxsackie B4, caxumba, rubéola), tornando-se necessário investigações para estabelecer o mecanismo exato de sua ação (TSOLI *et al.*, 2019).

A Tireoidite Linfocítica Crônica (Tireoidite de Hashimoto - TH) é identificada por presença de infiltrado linfocítico de células foliculares da tireoide, presença de autoanticorpos (anticorpos anti-tireoglobulina - ATT e anticorpos anti-tireoperoxidase - ATPO) e ocasionam diminuição da ecogenicidade da glândula à ultrassonografia, podendo evoluir ou não, para o hipotireoidismo. A prevalência estimada dessa doença na população ocorre na idade entre 11 e 18 anos, no sexo feminino. Na pediatria é mais comum a manifestação na adolescência, sendo considerada rara na fase de lactente (LOPES, 2018).

A Doença Autoimune da Tireoide (AITD) e o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) são doenças sob controle genético complexo e apresentam aspectos em sua fisioetiopatogenia comuns às diversas autoimunidades, constituindo fatores de risco para o aparecimento de outras doenças autoimunes (LOPES, 2018). Essa associação entre ambas as doenças é chamada de Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v) e ocorre, frequentemente, na mesma família e até no mesmo indivíduo, propondo causas genéticas comuns (HOLMBERG *et al.*, 2016).

Apesar das doenças autoimunes serem consideradas alterações raras (menos de 5% atingem adultos e menos de 2% atingem crianças e adolescentes), são descritas cerca de oitenta dessas doenças autoimunes na população, demostrando a importância clínica das patologias autoimunes. Apresenta maior incidência em indivíduos do sexo feminino e na presença de outras doenças autoimunes (LOPES, 2018).

Dessa forma, é essencial que o profissional da saúde esteja atento aos sinais e sintomas clínicos e considere esse grupo de doenças no diagnóstico final, integralizando o cuidado e a atenção ao paciente. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi identificar a prevalência da tireoidite de Hashimoto em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e os seus marcadores biológicos em comum; bem como reconhecer as manifestações clínicas comuns a estas doenças.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada em janeiro de 2020. A busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Scientific Eletronic Library Online (SciELO); Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE*), na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), *Medical Subject Headings* (MeSH) com os descritores: *diabetes mellitus type 1; biomarker; autoimmune thyroiditis e* na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores autorizados em Ciências da Saúde (DeCS): diabetes *mellitus* tipo 1; biomarcadores; tireoidite autoimune.

Adentraram ao estudo as publicações entre os anos 2016 a 2020, que apresentaram texto completo em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos os estudos opostos ao preconizado, que não se relacionavam à temática do estudo e que apresentassem duplicidade. As fases da pesquisa foram: 1. Definição da pergunta norteadora; 2. Busca e seleção dos artigos na literatura; 3. Definição das informações a serem extraídas dos artigos; 4. Avaliação dos estudos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão e a síntese do conhecimento obtido. Desta busca resultaram 19 materiais.

Os artigos selecionados foram organizados por data de publicação do mais recente para o mais antigo, e posteriormente lidos de forma integral para proceder a coleta de dados. Destaca-se que o estudo foi realizado com dados de domínio público, dessa forma, a apreciação ética não se fez necessária. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, abordando a prevalência da tireoidite de Hashimoto em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, assim como a definição de cada doença. Abordou-se os marcadores biológicos e genéticos que as duas patologias apresentam em comum, além de descrever os fatores de riscos e as manifestações clínicas de cada uma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) e a doença autoimune da tireoide (AITD) são as endocrinopatias autoimunes mais prevalentes e, quando juntas, se classificam como a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v), sendo também a APS mais encontrada (GRUBIC *et al.*, 2018; LI *et al*., 2017).

Segundo a Associação Americana de Diabetes, o DM 1 pode ser classificado em tipo 1 A e tipo 1 B. Há uma resposta autoimune relacionado ao tipo 1 A devido à produção de autoanticorpos contra componentes das células que produzem a insulina: células anti-ilhotas (ICA), antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD), anti-tirosina fosfatase (anti-IA2) e proteína transportadora anti-zinco 8 (ZnT8) (ALVES *et al.*, 2016). No que se refere ao seu desenvolvimento, o diabetes tipo 1 é mais comum em crianças, com sua transmissão aumentada quando se dá pela genética paterna e em cerca de 4 a 10% quando um dos pais possui a doença (DVORNIKOVA *et al.*, 2020). Sua incidência vem aumentando 3% ao ano em todo o mundo, contudo, mantém uma prevalência relativamente baixa (KUO *et al.*, 2018).

A doença autoimune da tireoide (AITD) é um distúrbio autoimune que afeta a glândula da tireoide e inclui tanto a doença de Graves (DG) como a Tireoidite de Hashimoto (TH), sendo esta última mais comum (JONSDOTTIR *et al.*, 2018). São caracterizadas pelo aumento de anticorpos da tireoide contra os principais antígenos: peroxidase da tireoide (ATPO), tireoglobulina (AAT) e anticorpos antitransglutaminase (anti-tTG-IgA) (ALVES *et al.*,2016). Expressam uma ampla apresentação clínica, variando desde um caso de Tireoidite de Hashimoto evidente ou hipotireoidismo subclínico, eutireoidismo, até a doença de Graves subclínica ou no hipertireoidismo evidente. Sua prevalência varia entre 14 a 25% em crianças com diabetes tipo 1 (KYRITSI *et al.*, 2020; KOCHUMMEN *et al.*, 2018).

A doença que mais se correlaciona com o diabetes *mellitus* tipo 1, a tireoidite autoimune (AITD/TH), se caracteriza pela presença de autoanticorpos contra a peroxidase tireoidiana e tireoglobulina (HWANG *et al.*, 2018), tendo sua prevalência variando de 5 a 10% na população geral (SAHOO *et al.*, 2017). Este valor pode chegar a 30,4% quando ocorre concomitantemente com o DM 1 (HWANG *et al*., 2018).

É importante acrescentar que, crianças com diabetes tipo 1 possuem 24 vezes mais a chance de desenvolverem doenças da tireoide. Portanto, o rastreamento da função tireoidiana e dos autoanticorpos no início do diagnóstico e o rastreio regular da função tireoidiana, inclusive em pacientes assintomáticos são medidas recomendadas pela Associação Americana de Diabetes e Sociedade Internacional de Diabetes em Pediatria e Adolescência (HWANG *et al.*, 2018).

Devido à semelhança da patogênese da tireoidite autoimune com o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), juntamente com a frequência que se apresentam nos indivíduos da mesma família, fortalece-se a ideia de que possuem uma etiologia genética potencialmente compartilhada (VALLIANOU *et al.*, 2019).

Descobriu-se que em várias populações há uma relação entre o diabetes tipo 1 e diversos genes como o CTLA4, o PTPN22 e, principalmente o HLA, que fora analisado em muitos estudos. Em relação à população europeia, encontrou-se a associação do DM 1 com os haplótipos DRB1 * 03 ~ DQB1 * 02 e / ou DRB1 * 04 ~ DQB1 * 03, enquanto o haplótipo DRB1 * 15 ~ DQB1 * 06 confere forte proteção contra o DM 1 (GRUBIC *et al.*, 2018). No que diz respeito aos autoanticorpos do DM 1, sabe-se que a IA-2A está associada ao HLA-DQ8, mas negativamente ao HLA-DQ2, que o anti-GAD foi associado positivamente com o HLA-DQ2, independentemente do sexo, e que o ZnT8R / W / QA não está associado aos dois haplótipos HLA de diabetes tipo 1 mais comuns, mas sim com DQB1 * 06: 04, o que pode indicar autoimunidade poliendócrina e não apenas a autoimunidade de ilhotas (JONSDOTTIR *et al.*, 2018).

Evidenciou-se ainda, alguns fatores genéticos que tiveram certa atribuição ao desenvolvimento da doença autoimune da tireoide (AITD), como os genes específicos da tireoide: TG e TSHR, os genes da modulação imunológica: antígeno leucocitário humano / HLA-DR, proteína 4 / CTLA-4 associada aos linfócitos T citotóxicos, *cluster* de diferenciação 40 / CD40, proteína tirosina fosfatase, não receptor tipo 22 (linfoide) PTPN22 e como também o DR3, o FOXP3 e o HLA-DQ2 (KYRITSI *et al.*, 2019; CALCATERRA *et al.*, 2019; JONSDOTTIR *et al.*, 2018). Do mesmo modo, a presença do genótipo TT rs7093069-IL2RA faz com que aumente seu risco, contrapondo ao genótipo GG rs7138803-FAIM2 que poderia reduzir significativamente o mesmo (SAWICKA *et al.*,2020).

Da mesma forma, há alguns fatores de risco para aqueles que são geneticamente suscetíveis à doença autoimune da tireoide como: hormônios (ênfase ao estrogênio), estresse, tabagismo, iodo, infecções, drogas (lítio, amiodarona, interferon-alfa), radiação e exposição às toxinas ambientais (KYRITSI *et al.*, 2020).

Já os polimorfismos rs7138803-FAIM2 e rs1748033-PADI4, encontrados na doença AITD, estão mais presentes em pacientes com a tireoidite de Hashimoto (SAWICKA *et al.*, 2020). Na tireoidite autoimune (AITD/TH), há uma associação com certos antígenos HLA de classe II (alelos

HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5), PTPN22 e CTLA4, sendo que alguns desses podem estar presentes no DM 1 (DVORNIKOVA *et al.*, 2020; ALONSO *et al.*, 2017).

No que se refere a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v), causada pela simultaneidade da doença autoimune da tireoide do diabetes *mellitus* tipo 1, foram incluídos 5 loci de genes que conferem sua suscetibilidade: o MHC tipo 2, o CTLA-4, o PTPN22, o FOXP3 e o receptor acoplado à proteína G 103 (GPR103), sendo que o *locus* MHC II mostrou ligação mais forte e o Antígeno Leucocitário Humano-DR3 (HLA-DR3) maior risco de suscetibilidade. Foi identificado um grupo de assinaturas dos aminoácidos que estão fortemente ligados com a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v): DRβ-Tyr26, DRβ-Leu67, DRβ-Gln70, DRβ-Lys71 e DRβ-Arg74, como também os principais epítopos que a acionam: Tg.1571, TPO.758, TPO.338 e GAD.492 (LI *et al.*, 2017), sendo os haplótipos HLA-DRB1 * 12 ~ DQB1 * 03 (DQ7) e HLA-DRB1 * 07 ~ DQB1 * 03 (DQ9) protetores (GRUBIC *et al.*, 2018).

Por fim, pacientes portadores de outros genótipos HLA-DRB1 possuem menor prevalência de desenvolverem DM 1 e Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v) quando comparados aos pacientes positivos para HLA-DRB1 * 03 / DRB1 * 04, HLA-DRB1 * 04 / DRB1 * X (DRB1 * X: gene não DRB1 * 03 e não DRB1 * 04) (GRUBIC *et al.*, 2018).

A correlação entre o polimorfismo genético dos vários genes que enquadram a prevalência da coexistência do DM1 e da AITD e as divergências dos valores dos biomarcadores em estudos realizados em diferentes populações topográficas, identificou em pacientes com DM 1, a prevalência de anticorpos tireoideanos, principalmente do anti-tireoide peroxidase (anti-TPO), associada à homozigota do HLA DR3-DQ2 (SHIVAPRASAD *et al.*, 2017).

Além disso, outra prova da ligação entre os níveis dos biomarcadores e a diversidade étnica são os estudos de rastreio dos anticorpos tireoidianos realizados em crianças e adolescentes com DM 1 na Polônia, Alemanha, Áustria e no Colorado, os quais os resultados positivos para esses biomarcadores foram de 14,4%, 22% e 24,8%, respectivamente (VALLIANOU *et al.*, 2019). Outra pesquisa comparou os níveis de anticorpos tireoidianos em crianças brancas e negras com DM 1, o resultado apontava para a prevalência desses anticorpos nas crianças brancas 50% em relação às negras 16%. Ainda no mesmo estudo, a tireoidite de Hashimoto (TH) foi observada em 12% das crianças brancas e em 5,2% das crianças negras (KOCHUMMEN *et al.*, 2018).

Apesar da influência do fator genético na apresentação dos biomarcadores, foi identificada uma forte atuação do sexo, idade e duração do DM 1 nos níveis dos biomarcadores. A positividade para os anticorpos tireoidianos foi maior na população pediátrica com DM 1, variação de 7% a 40%. Sendo que os títulos dos biomarcadores eram maiores em pacientes com mais tempo de DM 1 (anos de duração) (ALONSO *et al.*, 2017). Em um campo amostral de indivíduos entre 1,6 e 20,7 anos de idade, portadores de DM 1 foi observado que a positividade dos anticorpos antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) e anticorpos anti-tireoglobulina (AAT) foi mais prevalente na faixa etária de 10 a 15 anos. Todos os indivíduos positivos para antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) tinham mais de 10 anos de idade. Metade dos indivíduos anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) positivo tinha entre 5 e 10 anos de idade.

Desses resultados, constatou-se que os marcadores anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (AAT) predominaram no sexo feminino, 75% e 62,5%

respectivamente, enquanto o antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) predominou no sexo masculino, 75%. Não houve mudança relacionada à idade ou ao sexo nos anticorpos anti-transglutaminase de imunoglobulina A (anti-tTG IgA) (ALVES *et al.*, 2016).

Em um outro campo amostral, utilizando irmãos concordantes para DM 1se observou uma maior incidência de tireoidite autoimune nos pacientes que tiveram o início o DM 1 em idade mais jovem. A prevalência foi mais alta em 36% para naqueles com idade entre 0 a 2 anos (36%) e diminuiu progressivamente para 5% naqueles com 13 anos de idade ou mais anos. Entretanto, o estudo relatou que existe um aumento da autoimunidade tireoidiana em mulheres púberes (46%) e pós-púberes (41%), em razão dos hormônios sexuais femininos estarem relacionados à patogênese da doença (LU *et al.*, 2016).

Essa prevalência aparece no estudo realizado com 256 pacientes com idade entre 18 e 79 anos, portadores de DM1. Deste total, 97 pacientes foram diagnosticados com DM 1 e AITD, dos quais 66% eram mulheres e 34% eram homens. Dentre os 97 pacientes, 87 tinham níveis anormais de anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (AAT), enquanto 7 pacientes tinham níveis subnormais de anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) e, apenas 3 pacientes tinham níveis anormais de anticorpos anti-tireoglobulina (AAT) (VALLIANOU *et al.*, 2019).

No geral, a positividade dos marcadores para doença autoimune da tireoide em pacientes com DM 1 seguem uma hierarquia: o anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) é o anticorpo mais comumente associado com uma soroprevalência de 16,6%, enquanto o anticorpo anti-transglutaminase de imunoglobulina A (anti-tTG-IgA) está presente em 4,65% dos pacientes. A prevalência relatada de positividade para anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) em pacientes com DM 1 varia de 13% a 35%. O hipotireoidismo primário foi documentado em 19 pacientes e 13 deles eram positivos para anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) (SHIVAPRASAD *et al.*, 2017).

Da mesma forma, encontrou-se as seguintes percentagens para os principais marcadores encontrados em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) (5,9%), Anticorpos anti-transglutaminase de imunoglobulina A (anti-tTG-IgA) (7,4%), anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) (11,8%) e anticorpos anti-tireoglobulina (AAT) (11,8%). A positividade concomitante de anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (AAT) foi encontrada em (8,82%) pacientes, dos quais 50% foi diagnosticado com hipotireoidismo. É interessante pontuar que, dentre os biomarcadores do DM 1, o antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) é o que permanece positivo por mais tempo e tem maior relevância para o rastreio da Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo 3 variante (SAP3v), pois a positividade persistente e anormal desse anticorpo pode ser usada para prever outras doenças autoimunes em pacientes com DM 1. No geral, o anticorpo anti-ilhota (ICA) caracteriza o início do DM 1 e seus níveis séricos diminuem anualmente. Em seguida, há o aparecimento do antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) e do autoanticorpo anti-insulina (IAA), entretanto, os valores de IAA diminuem após o início da terapia insulínica e por fim, é possível identificar o anti-zinco proteína transportadora 8 (ZnT8) (ALVES *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que, a positividade dos anticorpos para doença AITD em pacientes com DM 1 não significa, necessariamente, o desenvolvimento de uma tireoidite. Contudo, há evidências que os pacientes com teste positivo para anticorpos antitireoidianos apresentem um risco

18 vezes maior de doença tireoidiana futura, sendo a tireoidite de Hashimoto (TH) a mais frequente. O mesmo estudo apresenta mostrou que 50% dos pacientes com positividade para os biomarcadores evoluíam para doença Autoimune da Tireoide. Dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, 66,5% a tinham na fase eutiroideana e 33,5% na fase hipotireoideana (ALONSO *et al.*, 2017).

A Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e do Adolescente (ISPAD), recomendou a triagem de hormônio estimulador da tireoide (TSH), mesmo que sua relevância no início da doença seja mínima e a pesquisa do anti-tireoide peroxidase (anti-TPO) no diagnóstico de diabetes. Posteriormente, a cada dois anos em indivíduos assintomáticos sem bócio ou na ausência de autoanticorpos tireoidianos (KOCHUMMEN *et al.*, 2018).

Essa triagem é de extrema relevância clínica, uma vez que, o hipotireoidismo pode causar retardo no crescimento, enquanto o hipotireoidismo subclínico pode causar dislipidemia e complicações cardiovasculares. Por isso, além da atenção voltada para os biomarcadores, o profissional da saúde deve ficar atento aos sinais e sintomas sutis da doença autoimune da tireoide (AITD), principalmente em pacientes pediátricos com DM 1; com dificuldade em manter o controle glicêmico; crescimento deficiente; palpitações e intolerância ao calor ou frio. A detecção oportuna e o manejo adequado das duas doenças que caracterizam a Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo 3 variante (SAP3v) (LU *et al.*, 2016).

A Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo 3 caracteriza-se pela associação de doenças autoimunes e doenças autoimunes da tireoide. Partindo disso, o DM 1, doença frequente em crianças e adultos jovens, geralmente está associada à tireoidite autoimune. Uma condição que leva ao hipotireoidismo e, devido à desregulação dos níveis de hormônios da tireoide e do eixo hipotálamo-hipófise, há hiperglicemia. Resultando em maiores riscos de eventos cardiovasculares, uma vez que, coexistem hipercoagulabilidade, rigidez vascular, bem como o aumento da espessura da camada íntima das artérias (GHERBON *et al.*, 2020).

Além disso, as doenças da tireoide levam às disfunções sexuais tanto em homens quanto mulheres, sejam eréteis, ejaculatórias e dispareunia, em virtude da ação dos hormônios tireoidianos sobre os sexuais, tanto da via periférica quanto a central. Dessa maneira, em mulheres com DM 1, os principais fatores relacionados à disfunção sexual feminina são processos ateroscleróticos, disfunções sexuais e do sistema nervoso. Devido ao fato de que a hiperglicemia leva à diminuição na produção de muco, no declínio do desejo sexual e distúrbios do orgasmo. Ademais, a depressão é outro fator de risco para o desenvolvimento de disfunções sexuais em mulheres, pois acompanha o diabetes e está associado aos problemas psicossociais, baixa autoestima, anedonia e ausência de desejo sexual (GHERBON *et al.*, 2020).

As doenças autoimunes associadas ao DM 1 levam à aceleração de processos ateroscleróticos, devido às condições pró-inflamatórias, oxidativas e trombóticas que conduzem à disfunção endotelial vascular, resultando em riscos aumentados de eventos cardiovasculares (BOJANIN *et al.*, 2018). Sendo assim, pacientes com tal patologia em progressão, possuem maior espessura da camada íntima das artérias, principalmente das artérias carótidas. Dessa forma, pacientes com DM 1 associada à doença de Hashimoto tem maiores níveis de pressão arterial, circunferência abdominal e massa corporal, bem como da concentração de triglicerídeos com consequente inapropriado controle metabólico. Ademais, pacientes com hipotireoidismo subclínico,

associados à dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e resistência à insulina levam a anormalidades vasculares como a insuficiência cardíaca e a doença arterial coronariana. Por isso, a obesidade, o processo inflamatório crônico são fatores preditivos para o aparecimento de doenças cardiovasculares e, posteriormente, autoimunes carótidas (GLOWINSKA-OLSZEWSKA *et al.*, 2020).

Outrossim, o DM 1 leva ao aumento da rigidez vascular pela diminuição de óxido nítrico na parede vascular, levando ao processo inflamatório persistente e está relacionado ao comprometimento da composição da parede vascular (NEUBAUER-GERYK *et al.*, 2020). Logo, a Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo 3 leva ao envelhecimento vascular precoce em razão da alteração da função elástica das artérias. O aumento da rigidez vascular decorre da inflamação persistente, da hiperglicemia e da alteração no metabolismo de lipídeos.

CONCLUSÃO

A partir deste estudo, notou-se a relevância da Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 variante (APS3v), caracterizada pelo diabetes *mellitus* tipo 1 e pela doença autoimune da tireoide, sendo a associação mais prevalente das endocrinopatias. Apesar de raras, sua prevalência alcança 14 a 25%, necessitando que o profissional da saúde esteja apto a reconhecer, diagnosticar e tratar as duas enfermidades.

No que se refere a associação entre genes, no diabetes tipo 1 encontra-se: o CTLA4, o PTPN22, o HLA- DQ8, HLA-DQ2, os haplótipos DRB1 * 03 ~ DQB1 * 02 e / ou DRB1 * 04 ~ DQB1 * 03. Na tireoidite autoimune encontra-se: o HLA-DR3, o HLA-DR4, o HLA-DR5, o PTPN22, o CTLA4 e os polimorfismos rs7138803-FAIM2 e rs1748033-PADI4. Já a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 relacionou-se ao MHC tipo 2, ao HLA-DR3, ao CTLA-4, ao PTPN22, ao FOXP3 e ao GPR103.

Dessa forma, o conhecimento da relação dos biomarcadores em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tireoidite autoimune é essencial para obter um diagnóstico preciso e detalhado, a fim de oferecer um tratamento adequado e humanizado aos pacientes. Nesse sentido, é necessário uma maior produção de pesquisas acerca dos biomarcadores e dos fatores que influenciam seus níveis de positividade. Visto que, foi observada divergências de valores devido aos diferentes componentes dos campos amostrais.

Não obstante, a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 3 leva à aceleração de processos ateroscleróticos, devido às condições pró-inflamatórias, oxidativas e trombóticas que conduzem às disfunções endoteliais vasculares e, consequentemente, em prejuízos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, M.C. V.; *et al*. Thyroid diseases in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Rev Pediatr Aten Primaria, v. 19, n. 75, p. 249-57, Sept. 2017.

ALVES, C.; *et. Al.* Association of type 1 diabetes mellitus and autoimmune disorders in Brazilian children and adolescents. Indian J Endocrinol Metab, v. 20, n. 3, p. 381-386, May./Jun. 2016.

BOJANIN, D.; *et al*. Effects of co-existing autoimmune diseases on serum lipids and lipoprotein subclasses profile in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Clin Biochem, v. 54, p. 11-17, Apr. 2018.

CALCATERRA, V.; *et al.* Autoimmune thyroid diseases in children and adolescents with maturity onset diabetes of the young type 2. Horm Res Paediatr, v. 92, n. 1, p. 52-55, Dec. 2019.

DVORNIKOVA, K.A.; *et al*. Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases. Autoimmun Rev, v. 19, n. 4, Apr. 2020.

GHERBON, A.; *et al*. Risk factors for sexual in Romanian women with type 1 diabetes mellitus and chronic autoimmune thyroiditis: a comparative cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr, v. 12, p. 94, Oct. 2020.

GŁOWINSKA-OLSZEWSKA, B.; *et al*. Does Hashimoto's Thyroiditis Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Young type 1 Diabetic Patients? Front Endocrinol (Lausanne), v. 11, p. 431, July. 2020.

GRUBIC, Z.; *et al*. Human Leukocyte Antigen class II polymorphisms among Croatian patients with type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. Gene, v. 674, p. 93-97, Oct. 2018.

HOLMBERG, D.; *et al*. Association of CD247 (CD3ζ) gene polymorphisms with T1D and AITD in the population of northern Sweden. BMC Med Genet, v. 17, n. 70, Oct. 2016.

HWANG, G.B.; *et al*. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes: a long-term follow-up study. Ann Pediatr Endocrinol Metab, v. 23, n. 1, p. 33-37, Marc. 2018.

JONSDOTTIR, B.; *et al*. Childhood thyroid autoimmunity and relation to islet autoantibodies in children at risk for type 1 diabetes in the diabetes prediction in skåne (DiPiS) study. Autoimmunity, v. 51, n. 5, p. 228-237, Aug. 2018.

KOCHUMMEN, E.; *et al.* Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab, v. 31, n. 8, p. 879-885, Aug. 2018.

KUO, C.F.; *et al*. Familial aggregation and heritability of type 1 diabetes mellitus and coaggregation of chronic diseases in affected families. Clin Epidemiol, v. 10, p. 1447-1455, Oct. 2018.

KYRITSI, E.M.; KANAKA-GANTENBEIN, C. Autoimmune thyroid disease in specific genetic syndromes in childhood and adolescence. Front Endocrinol (Lausanne), v. 11, p. 543, Aug. 2020.

LI, C.W.; *et al*. Flexible peptide recognition by HLA-DR triggers specific autoimmune T-cell responses in autoimmune thyroiditis and diabetes. J Autoimmun, v. 76, p. 1-9, Jan. 2017.

LOPES, F.S.C. Estudo da prevalência de doenças autoimunes não-tireoidianas e da positividade dos autoanticorpos relacionados ao diabetes mellitus tipo 1 e à doença celíaca em pacientes pediátricos e adultos com tireoidite autoimune e sua correlação com parâmetros clínicos. Brasília-DF: 2018. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/34530/1/2018_FernandaSousaCardosoLopes.pdf. Acesso em: 13 de janeiro de 2021.

LU, M.C.; *et al*. Higher risk of thyroid disorders in young patients with type 1 diabetes: a 12-year nationwide, population-based, retrospective cohort study. PLoS One, v. 11, n. 3, Mar. 2016.

NEUBAUER-GERYK, J.; *et al*. Common carotid pulsatility is deteriorated by autoimune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus – A pilot study. Physiol Rep, v. 8, n. 15, Aug. 2020.

RUGGERI, R. M.; *et al.* Autoimmune endocrine diseases. Minerva Endocrinologica. Sept. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990742/. Acesso em: 13 de janeiro de 2021.

SAHOO, J.P.; *et al*. The serological and biochemical markers of adrenal cortex and endocrine pancreas dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis: a hospital-based pilot study. Indian J Endocrinol Metab, v. 21, n. 4, p. 540-544, July./Aug. 2017.

SAWICKA, B.; *et al*. Analysis of polymorphisms rs7093069-IL-2RA, rs7138803-FAIM2, and rs1748033-PADI4 in the group of adolescents with autoimmune thyroid diseases. Front Endocrinol. Lausanne, v. 11, Oct. 2020.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Clannad. Editora Científica, 2019-2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf . Acesso em: 23 de janeiro de 2021.

SHIVAPRASAD, C.; *et al.* High prevalence of organ specific autoantibodies in Indian type 1 diabetic patients. J Pediatr Endocrinol Metab, v. 30, n. 7, p. 707-712, July. 2017.

TSOLI, M.; *et al.* Immune system effects on the endocrine system. south Dartmouth (MA). 200-2019. MDText.com. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139/#immune-sys-efct-endo. ABSTRACT. Acesso em: 13 de janeiro de 2021.

VALLIANOU, N.; *et al*. Autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. Diabetes Metab Syndr, v. 13, n. 1, p. 608-611, Jan./Feb. 2019.

PREVALÊNCIA DO DIABETES TIPO 1 NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA NO BRASIL

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina na Universidade Tiradentes- Aracaju, SE
[2]Médica pela Universidade Tiradentes- Aracaju, SE.
[3]Professor adjunto na Universidade Tiradentes e Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe.

AUTORES

LETICIA FERREIRA SANTOS BRITO[1]
ELOMAR REZENDE MOURA[1]
VICTORIA DE ANDRADE SANTOS[1]
LETICIA ROCHA SOBRAL[1]
RYAN FERNANDO MENEZES[1]
KAMILLE COSTA NUNES[1]
ALESSANDRA VITORIA DE MENEZES NUNES[1]
JULIA ALVES SANTOS[1]
LORENA DOS SANTOS BLINOFI CRUZ[1]
IZABELLE DE LOURDES PEREIRA RIBEIRO[2]
HALLEY FERRARO OLIVEIRA[3]

Palavras-chave: *criança; adolescente; diabetes mellitus; prevalência.*

INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), conceitua-se as duas primeiras décadas da vida a partir das seguintes classes: lactente (0 a 2 anos), pré-escolar (2 a 4 anos), escolar (5 a 10 anos) e adolescente (11 a 19 anos) (SBD, 2017). O conceito de infância caminha paralelamente a inúmeras outras classificações de limites cronológicos da infância e adolescência. Nesse recorte, pode-se dividir também em: primeira infância (do nascimento até os 4 anos), fase pré-escolar ou período edipiano (4 a 6 anos), segunda infância ou período de latência (6 anos até a puberdade) e adolescência (10 aos 18 anos) (MOREIRA, 2011).

A primeira grande evidência de uma descrição dos sintomas de diabetes na literatura mundial foi registrada no papiro de Ebers, cuja data é de 1550 a. C. Esse fato liga a descrição de poliúria à Imhotep, cidadão dedicado à medicina, arquitetura e mágica, foi alto sacerdote e ministro do Faraó Zosser em 3000 a. C. (SHAFRIR, 1999).

Diabetes em grego quer dizer sifão (tubo para aspirar a água), este nome foi dado devido à sintomatologia da doença que provoca sede intensa e grande quantidade de urina. O diabetes só adquire a terminologia *mellitus* no século I d. C.; *mellitus*, em latim, significa mel, logo a patologia passa a ser chamada de urina doce (GAMA, 2002).

Existem dois tipos de diabetes: *mellitus* tipo I, onde a doença é caracterizada pela destruição autoimune das células do pâncreas que produzem a insulina; *mellitus* tipo II, caracterizada pela redução da sensibilidade dos tecidos à insulina (ANDRADE, 2019).

Dessa forma, existe a necessidade de esclarecer a responsabilidade dos atores sociais no manejo do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1), principalmente quando voltado ao recorte do grupo das crianças e adolescentes. Assim, a integração da sociedade, família, sistema de saúde público e demais agentes, representa em concretude a aceitação da realidade específica individual, além do entendimento e atenção ao caractere próprio imanente.

Trata-se de uma problemática salutar a necessidade de manejo adequado e muito específico que envolve diversos fatores biopsicossociais, dentre eles: o enfrentamento da doença e a valorização da experiência da criança, a importância do autocuidado e do perfil glicêmico, atuação da família, amigos e profissionais de saúde e o papel da escola (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Por fim, é indispensável pontuar as dificuldades impostas por barreiras socioeconômicas e logísticas enfrentadas para o fornecimento desses tratamentos por parte dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e a necessidade de adesão integral da terapêutica por parte dos pacientes nas mais diversas condições de desigualdades existentes em território brasileiro.

MÉTODO

Para execução do presente capítulo foi feita pesquisa explicativa realizada no período de janeiro a outubro de 2020, com a finalidade de analisar a prevalência do diabetes *mellitus* tipo 1 na infância e adolescência, no Brasil. A fundamentação teórica foi obtida em bancos de dados eletrônicos *TabNet*, sites eletrônicos do DATASUS, *PubMed, Scielo, Google* acadêmico , utilizando os descritores: criança; adolescente; diabetes *mellitus*; prevalência.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos publicados entre os anos 2011 e 2020, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os ensaios clínicos e outras revisões sistemáticas, totalizando em 12 materiais para análise. Os resultados coletados previamente foram comparados e discutidos com base na lógica dedutiva e investigação bibliográfica acerca da temática que envolve o fenômeno estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) é uma doença crônica desenvolvida pela interação de fatores genéticos e ambientais que provocam a destruição autoimune das células beta pancreáticas produtoras de insulina. Desse modo, por possuírem deficiência desse hormônio, os pacientes acometidos por tal patologia são insulinodependentes, ou seja, necessitam de insulina exógena. Assim, além de ser encarada como uma doença milenar, o diabetes *mellitus* (DM) continua se configurando como um dos mais graves problemas de saúde pública em escala global, em função do aumento exponencial de pessoas acometidas (principalmente na faixa infantojuvenil) e da sua alta taxa de morbimortalidade, representada por 4,9 milhões de mortes no ano de 2014 (ALVES, 2018).

Aliado a esse cenário, problemáticas associadas aos péssimos hábitos alimentares como o crescente aumento no consumo de gorduras saturadas, ligado ao sedentarismo resultam em

obesidade e influenciam de forma direta no aumento da prevalência de DM e na dificuldade em controlar essa enfermidade quando já instalada.

Por ser uma patologia endócrina crônica mais comum em crianças, precisa de uma atenção ainda mais especial, seja com o auxílio da família, escola ou governo. De acordo com o DATASUS, foram constatados 84.212 casos de DM Tipo 1 no Brasil, entre 2011 e 2020, em crianças menores de 1 ano até adolescentes com 19 anos. A doença tem maior prevalência na faixa etária de 10 a 14 anos, no ano de 2019, equivalente a 37,87% dos casos do referido ano (DATASUS, 2021).

Essa alta porcentagem, somada à faixa etária citada é explicada ao falar de adolescência. A fase que chega acompanhada de um abrupto crescimento, levando à maior necessidade de comida e insulina. Consequentemente, tais fatores geram aumento nos cuidados com a monitorização do diabetes, já que um possível descontrole nos níveis glicêmicos influencia no crescimento físico do adolescente. Por ser uma etapa da vida repleta de mudanças físicas, psicológicas e sociais junto às cobranças da família e da sociedade, o adolescente tende a ser estressado e difícil de lidar. Com a presença de toda essa carga, o indivíduo pode apresentar dificuldades tanto na aceitação do diabetes como na adesão ao tratamento dela, além do medo das complicações advindas de um mau controle.

Ademais, no período em questão, o ano com menor número de casos (8.097) foi no ano de 2012, representando 9,61 %. No entanto, percebeu-se um considerável aumento entre os anos de 2012 e 2015, o que pode ser refletido no estilo de vida sedentário do adolescente aliado ao intenso uso de aparelhos eletrônicos (DATASUS, 2021). O primeiro, possivelmente está associado a um dos sintomas do diabetes *mellitus* tipo 1, o cansaço excessivo que pode dificultar a prática de atividades físicas. O segundo, infelizmente, é uma ocorrência bastante comum e que vem aumentando até os dias atuais, pois a inovação tecnológica dos aparelhos celulares e o vício nas redes sociais desestimulam o indivíduo a sair da sua residência, o que diminui o esforço físico. Além disso, tanto o sedentarismo como o uso de aparelhos eletrônicos podem levar ao desenvolvimento de outro problema futuro, como a obesidade (NOVATO, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2019), os fatores socioeconômicos e psicológicos têm grande influência no controle glicêmico de crianças na primeira infância e na fase pré-escolar, já que é preciso dispor de investimento financeiro para a compra de glicosímetro e outros itens para o controle da enfermidade, além de maturidade e consciência para fazer a autoaplicação da insulina. Portanto, crianças em situação socioeconômica desfavorável ou com o psicológico comprometido, tem maiores chances de desenvolver alterações nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c). A HbA1c é monitorada através de um exame de sangue que avalia os níveis médios de glicose sanguínea nos últimos 3 meses. Para serem considerados normais, seus níveis precisam estar entre 4,5 e 5,6% (NETTO, 2009).

O DM 1 é o distúrbio endócrino mais frequente na infância e em 50% dos casos são diagnosticados antes dos 15 anos de idade, sendo que a doença é manifestada de forma clínica após a destruição de 80% das massas das ilhotas pancreáticas. Acredita-se que uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e, possivelmente ambientais (ex: virais) contribuam para a destruição das células beta (FLORENTINO; CANABARRO, 2014).

A percepção sobre como as implicações do DM 1 podem influenciar na qualidade de vida dos adolescentes parece ser diferenciada entre os sexos feminino e masculino. Estudos que se

reportam à relação entre gênero e qualidade de vida revelam que o sexo feminino tende a apresentar os piores indicadores de qualidade de vida quando comparado com o sexo masculino (NOVATO; GROSSI, 2011).

No que tange ao quadro clínico, a manifestação sintomatológica geralmente surge de maneira súbita e é tipicamente marcada por polifagia, poliúria, polidipsia e perda de peso, associados à hiperglicemia. Assim, tais sintomas se tornam suficientemente sugestivos para o diagnóstico clínico que, se não realizado de forma precoce, pode evoluir para desidratação e acidose. Por vezes, provoca cetoacidose diabética (CAD), a qual representa maior causa de mortalidade por diabetes infanto juvenil (SBD, 2017).

Essas alterações metabólicas causadas pela falta de substrato para produção energética traz uma interpretação de jejum pelo sistema endócrino, resultando em manifestações clínicas que serão inicialmente observadas pela família e, posteriormente relatadas ao profissional de saúde. No quadro hiperglicêmico a glicose será excretada na urina (substância osmoticamente ativa), promovendo a perda de água e a necessidade de reposição. De modo que a sede excessiva pode estar presente no cotidiano da criança ou do adolescente acometido pelo DM 1. Além disso, a interpretação metabólica do jejum aumenta a sensação de fome, de modo a estimular hormônios contra-insulínicos, promovendo a lipólise e, consequente a perda de peso. Ademais, esses sintomas podem vir acompanhados de fadiga e fraqueza, indícios antagônicos da vitalidade típica dessa faixa etária, transparecendo o papel primordialmente observacional da família para futuro diagnóstico (SBD, 2017).

Dessa forma, além da suspeita clínica baseada nos sintomas clássicos supracitados, o diagnóstico se torna conclusivo ao realizar exames laboratoriais como a glicemia aleatória igual ou superior a 200 mg/dl ou glicemia de jejum sérica maior ou igual de 126 mg/dl, em duas ocasiões, sendo o jejum superior a 8 horas e inferior a 16 horas. Entretanto, quando a suspeita diagnóstica é feita em fase muito inicial e os sintomas são muito discretos, a produção insulínica ocorre parcialmente e os valores glicêmicos podem não estar muito alterados, sendo necessário realizar o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), administrado com a glicose oral de 1,75 g/Kg de peso corporal, numa dose máxima de 75 g. Porém no DM tipo 1 essa circunstância é uma exceção, pois há destruição de células beta em sua maioria, iniciando os sintomas já com glicemia elevada. Por fim, se houver dúvidas quanto à etiologia autoimune da doença, podem ser determinados os níveis de peptídeo C e dos anticorpos IAA, GAD, ICA512 e antitransportador de zinco (NOVATO; GROSSI, 2011).

Vale evidenciar que, os lactentes e os adolescentes são as faixas etárias mais difíceis para concluir o diagnóstico, pois os lactentes possuem especificidades da fase que, por vezes, podem dificultar a suspeita. Por exemplo, o uso contínuo de fraldas que prejudica a observação de poliúria ou até mesmo o aparecimento de taquidispneia, indicativo de evolução para acidose e que podem ser confundidos com problemas respiratórios típicos desse estágio. Já nos adolescente, a adversidade estaria intimamente associada à família não acompanhar com tanto afinco os hábitos dos seus filhos, sendo assim, sintomas como poliúria e polidipsia podem passar despercebidos e resultar frequentemente no aparecimento desses jovens nos atendimentos de emergência com quadro mais evoluído, ou seja, com desidratação acentuada e nível de consciência comprometido (SBD, 2017).

Dado o diagnóstico, a busca pelo controle do DM tipo 1 é constante ao longo da vida, por isso envolve não só o comprometimento dos responsáveis, mas também no desenvolvimento da responsabilidade nas crianças quanto aos horários das medicações, dieta adequada, exercícios físicos e outros hábitos necessários para o controle glicêmico (MOREIRA, 2011).

Estudos afirmam que o entendimento da criança quanto à primordialidade dos cuidados começam a partir dos quatro anos de idade. Sendo assim, ao perceber certa compreensão, os pais devem guiá-la no autocuidado para que, a medida em que cresça, possa assumir a responsabilidade do tratamento. Ademais, familiares e amigos também devem ser encorajados ao manejo adequado da doença de forma complementar, já que ambientes conflituosos trazem baixa adesão ao tratamento, tornando-se insatisfatório o controle metabólico. Ao considerar o tempo de diagnóstico, é importante salientar que, quanto maior o tempo de duração do DM 1, maior o risco de os pacientes desenvolverem complicações. Entre as quais destacam-se as micro e macrovasculares como a retinopatia (40 % dos casos), a hipertensão arterial (30 %) e a nefropatia (10 %) (RIBEIRO, 2016).

Avaliar a qualidade de vida dos adolescentes com diabetes é essencial para auxiliá-los no manejo da doença e quando a terapêutica se limita ao controle metabólico, sem considerar o impacto da doença na vida do adolescente, os desajustes psicossociais comprometem a adesão ao tratamento. A relação entre os valores da hemoglobina glicada (HbA1c) e a QVRS dos adolescentes diabéticos foi objetivo de estudos que comprovaram a relação entre o melhor nível da HbA1c e a qualidade de vida dos adolescentes. O nível da HbA1C está relacionado à gestão do diabetes por parte do adolescente como também aos fatores emocionais, porquanto, o estresse é um fator de risco para o quadro de hiperglicemia pela ação dos hormônios que são produzidos nessa condição. Além disso, quando o adolescente se sente bem consigo mesmo e com os outros, mantém elevada sua autoestima e procura se cuidar. Essa é uma forma de melhorar seu nível glicêmico (ALVES *et al*., 2018).

Com relação a educação do autocuidado de crianças e adolescentes, nos últimos 20 anos, as intervenções puramente didáticas e focadas na aquisição do conhecimento evoluíram para outras, mais interativas e baseadas na conscientização, capacitação e participação ativa do paciente. Assim, esses tornam-se mais entendidos da sua patologia, tanto sobre os efeitos dos alimentos na glicemia, quanto nas estratégias de combinar doses de insulina com as refeições, entre outras práticas. Inclusive existem programas que treinam o paciente para aspectos práticos do autocuidado e que tem se mostrado bastante eficazes (ALVES, 2018).

O tratamento do DM 1 é baseado na insulinoterapia exógena aliada às estratégias complementares como: mudanças nos hábitos alimentares, prática de atividade física e controle regular das taxas glicêmicas. Com isso, o principal intuito dessa terapêutica é manter os parâmetros normais da hemoglobina glicada e glicemia, a fim de controlar a manifestação de sintomas e evitar possíveis complicações agudas e até mesmo crônicas, como nefropatias, doenças cardiovasculares e neuropatias (ARAÚJO, 2017).

Devido a isso, torna-se inquestionável a grande relevância do grupo infantojuvenil acometido ter o devido conhecimento sobre o manejo adequado das insulinas e da sua real importância para sua saúde, bem-estar e qualidade de vida como um todo. Dessa forma, vale ressaltar que esse tratamento deve ser realizado de forma integral e multidisciplinar, principalmente ao se tratar de crianças e adolescentes. Visto que, esses pacientes podem ter maior dificuldade de

aceitação da doença e, consequentemente, resistência em compreender as limitações impostas por essa patologia (NOVATO; GROSSI, 2011).

Para o desenvolvimento de planos terapêuticos mais eficazes e seguros, são analisados diversos fatores que levam em consideração as especificidades do paciente como a idade, as condições médicas pré-existentes e o padrão alimentar. Assim, os esquemas de insulinoterapia podem ser divididos em convencional ou intensificado. O primeiro tipo pode ser realizado com apenas uma única aplicação diária de insulina de ação intermediária ou lenta pela manhã, ou ainda, pode ser feito com duas aplicações de insulina por dia, geralmente combinando a de ação intermediária com a de ação ultrarrápida ou rápida, momentos antes do café da manhã e do jantar (MATZIOU *et al.*, 2011).

As doses aplicadas do hormônio são ajustadas de acordo com o índice glicêmico do paciente. A insulinoterapia intensificada pode ser realizada por meio de duas modalidades: a infusão contínua subcutânea (ICS) ou bomba de insulina, ou ainda, por múltiplas aplicações diárias. Apesar de existirem diferentes estratégias para a aplicação dessas duas modalidades, ambas conseguem se assemelhar pelo fato de se basearem na individualidade terapêutica e na atuação ativa do paciente, como: compreender a ideia básica de insulinização; ter conhecimento sobre a contagem de carboidratos e sua relação direta com a quantidade de insulina adequada para a aplicação; ter a habilidade de realizar o automonitoramento glicêmico (FLORENTINO; CANABARRO, 2014).

CONCLUSÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1, de fato, é uma doença presente desde os primórdios humanitários, porém apresenta um grupo mais recorrente, isto é, adolescentes na faixa etária entre 10 a 14 anos de idade. Dessa forma, a dificuldade na formação psicossocial desses jovens torna-se bem mais relevante para a análise da enfermidade. Visto que, em relação à personalidade humana como um produto da luta entre os impulsos destrutivos e a busca pelo prazer, percebe-se que, no período de construção social da característica que personifica o indivíduo, o DM 1, pode influenciar de maneira abrupta nessa estruturação. Por isso, as variáveis: família, escola e rotina alimentar são tão importantes para a identificação desta doença e inclusive para o seu tratamento.

Em suma, conclui-se que realmente é necessário o acompanhamento acerca da socialização do indivíduo na sociedade, como também na própria aceitação do DM 1 como algo presente na vida deste. Dado que, a personificação do diferente torna esse jovem menos propenso a participar nas instituições sociais no cerne da qual ele idealiza. Ademais, a demora para não reconhecer o potencial perigo do agravamento dessa enfermidade, ou até mesmo a negligência proposital acerca dos cuidados indispensáveis para um controle, pode gerar complicações futuras.

É evidente a correlação entre a alta taxa de DM 1 e a adolescência, não sendo só por aspectos fisiopatológicos, mas também sociais e psicológicos. Assim, revela-se a importância do enfoque nas variáveis que circundam o jovem, pois são elas que determinarão o padrão de controle ou piora do quadro em que esse indivíduo se encontra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL, M.S. dos.; *et al*. O diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2 e sua evolução no município de Quissamã-RJ. Linkscienceplace-Interdisciplinary Scientific Journal, v. 1, n. 1, p. 764-769, July-Sept. 2014.

ALVES, C. de A.D. Diabetes *mellitus* tipo 1 e autocuidado. Sociedade Brasileira de Pediatria, Porto Alegre, n. 3, p. 1-6, 2018.

ANDRADE, C. J. do N.; ALVES, C. de A.D. Influência dos fatores socioeconômicos e psicológicos no controle glicêmico em crianças jovens com diabetes *mellitus* tipo 1. Jornal de Pediatria, Porto Alegre, v. 95, n. 1, p. 48-53, jan./fev. 2019.

ARAÚJO, G.M. de. Influência do processo educativo para familiares de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1. Universidade Federal do Amapá, Macapá, p. 12-18, set. 2017.

DATASUS. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninse.def. Acesso em: 14 de janeiro de 2021.

GAMA, M.P.R. Do milagre canadense do século XX às esperanças de cura do século XXI. Revista De GA e Diabetes Clínica e Experimental, Curitiba, v. 2, n. 18, p. 72-77, jan. 2002.

MATZIOU, VV.; *et al.* Factors influencing the quality of life of young patients with diabetes. Journal of Diabetes, Atenas, v. 3, n. 1, p. 82-90, Marc. 2011

MOREIRA, LL.M. de A. Desenvolvimento e crescimento humano: da concepção à puberdade. Algumas abordagens da educação sexual na deficiência intelectual. Salvador: EDUFBA, 2011.

NASCIMENTO, L.C.; *et al.* Diabetes *mellitus* tipo 1: evidências da literatura para seu manejo adequado, na perspectiva de crianças. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 764-769, agos. 2011.

NOVATO, T. De S.; GROSSI, S.A.A. Factors associated to the quality of life of adolescents with type 1 diabetes *mellitus.* Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 770-776, June. 2011.

SHAFRIR, E. History and perspective of diabetes illustrated by postage stamps. Tel Aviv: Freund Publishing House, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA – SBD. Tratado de Pediatria. Barueri: Manole, 2017.

NEUROPATIAS DIABÉTICAS EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

AUTORES

GABRIELA DE ALCÂNTARA FONSECA[1]
PATRÍCIA OLIVEIRA LIMA DE MACEDO[1]
LOUYSE JERÔNIMO DE MORAIS[1]
VÍTOR MEDEIROS DELGADO[1]
ARIEL EUGÊNIO SALGUEIRO DE ALMEIDA[1]

Palavras-chave: *criança; diabetes mellitus tipo 1; neuropatia diabética.*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) é uma doença crônica que consiste na destruição de células β-pancreáticas produtoras de insulina, a partir de uma mediação autoimune causada por uma combinação de elementos, em particular, a exposição a fatores ambientais, a suscetibilidade genética e a desregulação imunológica, resultando em níveis anormalmente elevados de glicose no sangue (KALLINIKOU *et al.*, 2019; WOLOSZYN-DURKIEWICZ; MYŚLIWIEC, 2019).

A hiperglicemia crônica presente no diabetes pode levar à disfunção e falência de órgãos e tecidos, causando complicações macrovasculares. A doença coronariana é uma destas complicações, podendo resultar em infarto do miocárdio e doenças cerebrovasculares, levando à infartos e doenças vasculares periféricas, bem como complicações microvasculares como nefropatia, retinopatia e neuropatia (LAWNICKI *et al.* 2019; WOLOSZYN-DURKIEWICZ; MYŚLIWIEC, 2019).

A neuropatia diabética (ND) é uma das principais complicações do diabetes (LAWNICKI *et al.*, 2019). Em longo prazo, estima-se que 60% dos pacientes com diabetes sejam afetados pela neuropatia diabética (ND), caracterizada pela função prejudicada do sistema nervoso autônomo ou periférico (KALLINIKOU *et al.*, 2019). A neuropatia diabética autonômica (NDA) confere um risco aumentado de mortalidade cardiovascular, além de apresentar comprometimento de múltiplos órgãos. Já a neuropatia diabética periférica (NDP) está associada à dor neuropática, ulceração do pé e subsequentemente gangrena e amputação, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (KALLINIKOU *et al.*, 2019; TÜRKYILMAZ *et al.*, 2017).

O DM 1 é a doença endócrina crônica mais comum na infância, estando essa faixa etária mais propensa a desenvolver complicações ameaçadoras à vida ou sua qualidade (WOLOSZYN-DURKIEWICZ; MYŚLIWIEC, 2019; TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016). Embora a apresentação clinicamente evidente da ND seja rara na população pediátrica, há evidências de que a patogênese

e os sinais iniciais do distúrbio podem começar no início do curso do diabetes, podendo se apresentar nos primeiros dois anos do diagnóstico do DM 1, assim como se desenvolver durante a infância e acelerar durante a puberdade (KALLINIKOU *et al.*, 2019; LAWNICKI *et al.*, 2019). Em contraste com os adultos, crianças e adolescentes geralmente apresentam sinais ou sintomas mínimos de neuropatia no início da doença, ficando normalmente em estágio subclínico (ABUELWAFAA *et al.*, 2019; KALLINIKOU *et al.*, 2019; ISING *et al.*, 2018).

Assim, objetivou-se revisar os conhecimentos mais recentes acerca da patogênese, manifestações clínicas e subclínicas, fatores de risco, métodos diagnósticos e tratamentos da neuropatia diabética na população pediátrica.

MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa sobre o tema, realizada em novembro de 2020, na base de dados *PubMed*. Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus*; *type 1*; *diabetic neuropathies; children*, combinados pelo operador booleano "AND". Esses descritores foram selecionados a partir do sistema *Medical Subject Heading Terms (MeSH*). Desta busca foram encontrados 30 estudos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos: artigos nos idiomas em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os artigos que não abrangessem a temática neuropatias diabéticas em crianças portadoras de diabetes *mellitus* tipo 1 e que os demais critérios estabelecidos.

Após os critérios de seleção restaram 24 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a prevalência, fatores de risco, sintomatologia, diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética, especialmente em crianças.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que se refere à prevalência em crianças com DM 1, foi constatada que uma apresentação clínica mais evidente da ND é rara entre as populações pediátricas, apesar de o seu desenvolvimento poder começar no início do curso da diabetes, inclusive na infância e adolescência (KALLINIKOU *et al*., 2019). Em um estudo de coorte prospectivo austríaco, realizado por Walter-Holiner *et al.*, (2017), foi identificada uma prevalência de neuropatia subclínica de 31,6% e clínica de 13,2% dos 38 pacientes com idades entre 9 e 18 anos portadores de DM 1. No seguimento de 5 anos, a percentagem aumentou para 63,2% e 34,2%, respectivamente, mostrando que a prevalência dessa complicação é difícil de ser investigada por um simples exame neurológico clínico.

Outros estudos foram realizados com vistas a definir uma prevalência da ND em crianças e adolescentes portadores de DM 1. Um coorte prospectivo publicado por Jaiswal *et al.* (2017) concluiu que a prevalência de NDP em 1.734 jovens diagnosticados com DM 1, antes dos 20 anos de idade, nos EUA, foi de 7%. Em 2018 estes autores também definiram a prevalência de neuropatia cardiovascular autonômica (NCA) na mesma amostra do estudo anterior como sendo de 12%. Já

Toopchizadeh *et al.* (2016) realizaram um estudo transversal com 40 crianças no Irã, o qual revelou neuropatia em 57,5% delas. Uma pesquisa prospectiva realizada por Hajas *et al.* (2016) avaliou 62 pacientes com DM 1 e idade entre 3 e 28 anos e identificou ND em 24,2% deles, sendo que sua maioria (17,8%) sofria de neuropatia subclínica. Ising *et al.*, (2018) utilizou o método da vibrometria multifrequencial para avaliar 72 pacientes pediátricos com DM 1 atendidos nos ambulatórios de pediatria de dois hospitais suecos, mostrando que 1/5 das crianças e adolescentes acompanhados apresentaram sensibilidade vibrotátil prejudicada, espelhando a NDP.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento das ND são variados. O insuficiente controle glicêmico associado à hiperglicemia de longo prazo foi reconhecido como o mais importante, assim como a maior duração do DM1. Tendo em vista que, o risco de complicações microvasculares aumenta acentuadamente à medida que aumentam os níveis sanguíneos de hemoglobina glicosilada (HbA1c). O número de episódios de cetoacidose diabética também teve correlação positiva com as ND (KALLINIKOU *et al.*, 2019; SNAHNICANOVA *et al.*, 2018; ELBARBARY *et al.*, 2018; JAISWAL *et al.*, 2017; TÜRKYILMAZ *et al.*, 2017; TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016).

Sugere-se ainda, que as complicações diabéticas crônicas estão sob o controle da predisposição genética, tendo vários genes sido associados à suscetibilidade à ND em crianças e adolescentes com DM 1, entre eles o polimorfismo funcional rs4673 no gene CYBA, demonstrado em um estudo da Eslováquia. (KALLINIKOU *et al.*, 2019; SNAHNICANOVA *et al.*, 2018). Concentrações elevadas de marcadores imunológicos como IL-1, IL-6, TNF-alfa, TGF-beta e N-acetil-β-D-glicosaminidase também foram associados com progressão da degeneração nervosa nas ND (WOŁOSZYN-DURKIEWICZ; MYŚLIWIEC, 2019).

Fatores de risco importantes em outras doenças crônicas também se mostram como preditores de uma possível ND, como o tabagismo, fatores de risco cardiovascular e dislipidemia. (KALLINIKOU *et al.*, 2019; JAISWAL *et al.*, 2017; SNAHNICANOVA *et al.*, 2018). Aspectos eletrofisiológicos como o prolongamento do intervalo QT também foram associados à NCA, embora a associação possa ser mais forte em pessoas mais jovens com diabetes (STERN *et al.*, 2016).

Além disso, evidenciou-se que quanto maior a idade, maior o risco de desenvolver ND. Notou-se ainda que a influência da altura, o advento da puberdade tardia e o gênero masculino também são fatores de risco para ND (KALLINIKOU *et al.*, 2019; SNAHNICANOVA *et al.*, 2018, ELBARBARY *et al.*, 2018; JAISWAL *et al.*, 2017; TÜRKYILMAZ *et al.*, 2017; HAJAS, *et al.*, 2016; TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016; HAJAS *et al.*, 2016).

Como já salientado, a ND em crianças e adolescentes com DM 1 é geralmente subclínica e assintomática (KALLINIKOU *et al.*, 2019; ISING *et al.*, 2018; TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016). A polineuropatia sensorial é considerada a forma de apresentação mais comum de neuropatia em pacientes diabéticos. Pode envolver nervos sensitivos, motores e autonômicos, mas geralmente sensitivos são os dominantes, o que leva ao aparecimento mais precocemente de sintomas nesse tipo de nervo comparado aos motores. Possivelmente devido ao fato de os nervos sensoriais serem mais finos e longos, podendo ser mais vulneráveis às alterações metabólica (TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016).

Entre os relatos de caso estudados, os sintomas apontados nos pacientes com ND foram: parestesia; dor leve e intermitente e em queimação em ambos os pés, ascendendo até o meio da panturrilha em distribuição circunferencial; com início cerca de duas semanas após o diagnóstico de diabetes, descrita como "insuportável" e com intensidade crescente, não aliviava com analgésicos e ao exame tinha força preservada; sensação de temperatura diminuída; sensação vibratória e dolorosa até o meio da panturrilha e reflexos diminuídos; com reflexos de Aquiles notavelmente ausentes bilateralmente; relato de parestesias de membros inferiores nos últimos 4 meses, ao exame apresentou perda sensorial correspondente à distribuição do nervo tibial anterior e amplitude reduzida nos nervos motor mediano e motor tibial bilateral, com diminuição da velocidade de condução no nervo motor tibial direito, os nervos motores peroneais e sensorial sural não apresentaram resposta em ambos os membros e paresia simétrica dos membros inferiores (CHANDLER *et al*., 2020; BASZYŃSKA-WILK *et al.*, 2018; SWAMMINATHAN *et al.*, 2017; SHAFI; LATIEF, 2017).

Outros sintomas apontados pelos artigos analisados para pacientes com ND foram: estabilidade postural afetada, déficit significativo na função sensório-motora, equilíbrio e marcha e maior risco de queda; condução nervosa motora anormal, principalmente nos nervos fibulares comuns direito e esquerdo, seguidos pelo nervo tibial esquerdo, enquanto a maior taxa de anormalidade sensorial foi encontrada no nervo mediano esquerdo, além de latência prolongada com amplitude e velocidade reduzidas dos nervos motores e sensoriais; reflexos anormais do tornozelo, divergências na percepção da vibração e outras anormalidades de percepção e condução nervosa anormal (LAWNICKI *et al.*, 2019; ELBARBARY *et al.*, 2018; HAJAS *et al.*, 2016).

Apesar de a ND crônica ser um problema clínico frequentemente encontrado, deve-se pontuar também a neuropatia diabética induzida por tratamento (NDIT), uma entidade menos bem compreendida e descrita, especialmente na população pediátrica, que pode ter efeitos debilitantes para os pacientes com diabetes. A NDIT foi definida como uma polineuropatia que segue uma redução abrupta na HbA1c, secundária ao tratamento diabético no contexto de hiperglicemia crônica. Resultando no início agudo de dor neuropática intensa e/ou disfunção autonômica, devendo ser considerada em pacientes diabéticos que apresentem manifestações semelhantes, independentemente da idade, duração do diabetes ou regime de tratamento atual (CHANDLER *et al*., 2020).

A exemplo, tem-se o relato de Ising *et al.* (2018), que encontraram mais sensibilidade vibrotátil prejudicada, espelhando a neuropatia periférica diabética em crianças e adolescentes tratados com injeções diárias de insulina do que em indivíduos tratados com infusão contínua de insulina subcutânea. No entanto, Hajas, *et al.* (2016) confirmam que um regime intensificado de insulina por si só não é crucial para a progressão da neuropatia, mostrando que ainda se trata de um assunto controverso e pouco elucidado.

Por outro lado, foi observado um caso de neuropatia em paciente diabético de 15 anos submetido ao tratamento de tuberculose com linezolida por um longo período, tendo as manifestações neuropáticas melhoradas após a interrupção do tratamento (SWAMMINATHAN *et al.*, 2017). Esse estudo demonstra a possibilidade de a ND ser refratária não apenas ao tratamento insulínico, mas também às outras medicações.

A identificação precoce da ND em crianças, apesar de difícil por geralmente se apresentar de forma subclínica nessa faixa etária, é importante para prevenção ou retardo da evolução da patologia (KALLINIKOU *et al.*, 2019). Com isso, pela maioria ser predominantemente assintomático no início, só o exame clínico não é suficiente para o diagnóstico, pois não é sensível o suficiente nesses pacientes (ABUELWAFAA *et al.*, 2019; WALTER-HÖLINER *et al.*, 2017). Para o diagnóstico correto da ND é preciso, inicialmente, excluir outras etiologias como infecção, inflamação, toxicidade, causas autoimunes, genéticas e paraneoplásicas (BASZYŃSKA-WILK *et al.*, 2018).

O exame padrão-ouro para a detecção da ND subclínica é o estudo da condução nervosa (ECN), mas também é preciso avaliar inicialmente os sinais e sintomas da neuropatia. Se presentes, realizar exame neurológico abrangente e solicitar estudos eletrodiagnósticos adequados (ABUELWAFAA *et al.*, 2019; ISING *et al.*, 2018; TOOPCHIZADEH *et al.*, 2016). Segundo estudo feito por Abuelwafaa *et al*. (2019), 88% das crianças com DM 1 analisadas apresentaram anormalidades da condução nervosa. Dessas, 86% foram classificadas como subclínicas e 14% como neuropatia clínica com manifestações variáveis, assim mostrando a importância dos ECN para o diagnóstico precoce em crianças.

Ainda, Hyllienmark *et al.*, (2013) relataram que falhas precoces na velocidade de condução nervosa podem ser preditivas para o desenvolvimento da ND. Então, a definição de um padrão de envolvimento nervoso na ND facilitaria a criação de um protocolo de triagem para pacientes com risco de desenvolver a ND e para o manejo precoce de crianças com DM 1 (ABUELWAFAA *et al.*, 2019). Todavia, os ECN podem ser invasivos e de difícil acesso aos pacientes, então tem sido sugerido também como métodos adequados, avaliar a percepção ao estímulo vibrotátil e ao toque leve (ISING *et al.*, 2018).

Além disso, Jeziorny *et al.*, (2019) relataram maiores valores de espessura central da córnea em crianças com DM 1 quando comparadas ao grupo saudável, sugerindo o uso da paquimetria ocular como ferramenta de rastreio e de triagem de pacientes com alto risco para a ND subclínica e clinicamente evidente, antes de solicitar exames mais complexos. Ainda, Ferdousi *et al.* (2019), mostraram através da microscopia confocal de córnea, pequena redução na densidade e no comprimento do ramo do nervo da córnea e aumento nas células de Langerhans em crianças com DM 1, sugerindo estudos maiores para o uso desse exame como método diagnóstico precoce da ND.

Biomarcadores de disfunção endotelial vascular e inflamatória (IL-1, IL-6, TNF-alfa e TGF-beta) em altas concentrações se associam à progressão da degeneração nervosa da ND. Além disso, o aumento nos níveis urinários de N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG) estão associados à prevalência da neuropatia cardiovascular autonômica em pacientes com DM 1, relacionando-se positivamente com sua severidade. Ademais, pesquisas indicam que os níveis de moléculas como ICAM-1, P-selectina e E-selectina estão associadas com neuropatia (WOŁOSZYN-DURKIEWICZ; MYŚLIWIEC, 2019). Tendo Zhou J. e Zhou S. (2013) confirmado que níveis de ICAM-1 estão mais elevados em pacientes neuropatas. Ainda, Elbarbary *et al.*, (2018) relataram que a neopterina pode ser usada como biomarcador precoce para neuropatia diabética periférica em

crianças com DM 1. Mediante isso, tem-se a importância desses marcadores para uma detecção precoce da ND.

É importante notar que, rotineiramente são usados métodos apropriados para o diagnóstico precoce de ND em adultos com DM 1, mas não em pacientes pediátricos, por serem predominantemente assintomáticos. Assim, é necessária a implementação de métodos diagnósticos de rastreamento para a detecção precoce e o manejo inicial satisfatório com prevenção de sequelas futuras, que sejam acessíveis e apresentem alta reprodutibilidade nessa população (KALLINIKOU *et al.*, 2019).

Infelizmente, ainda não existe um tratamento estabelecido, seguro e eficaz para ND. Um estudo prospectivo realizado no Reino Unido demonstrou um efeito benéfico do tratamento intensivo com insulina tanto no aparecimento como na taxa de progressão da ND (VARKONYI; KEMPLER, 2008). Futuras direções promissoras no tratamento da ND incluem a terapia gênica (KALLINIKOU *et al.*, 2019). Uma abordagem multidisciplinar utilizando medicamentos, fisioterapia e técnicas de controle da dor parece ser necessária para alcançar o melhor resultado para esses pacientes (CHANDLER *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

A revisão dos artigos analisados mostrou que a prevalência da neuropatia diabética em pacientes pediátricos pode variar de 7 a 57,5% e em um seguimento de 5 anos, esse número pode alcançar até 63,2%, incluindo os estágios subclínicos. Tamanha variação nos resultados da prevalência podem ser explicados pela dificuldade de investigação da ND através de exames neurológicos clínicos simples, pela raridade de sua apresentação clínica na população pediátrica e por diferenças metodológicas na avaliação da prevalência entre os trabalhos analisados. Portanto, é necessário que mais estudos sejam realizados com um tamanho amostral maior, avaliando também a neuropatia subclínica, uma vez que, esta última apresenta-se mais frequentemente em crianças e adolescentes portadores de DM 1.

O conhecimento sobre os fatores de risco associados ao desenvolvimento da ND é importante para evitar o surgimento de novos casos entre os portadores de DM 1 e para ajudar nas suspeitas diagnósticas. Sendo o insuficiente controle glicêmico associado à hiperglicemia de longo prazo um dos mais importantes fatores de risco apontados, reforça-se a importância de um controle glicêmico adequado na população pediátrica portadora de DM 1 com o objetivo de prevenir o aparecimento de complicações. Também ficou evidente que os sintomas da ND são mais comumente apresentados nos membros inferiores, devendo-se estar atento para alterações nesta região em crianças e adolescentes acometidos por DM 1.

Revisões sobre doenças são importantes para a atualização sobre novos métodos diagnósticos e tratamentos recomendados, principalmente quando se trata de um assunto em que muitos estudos ainda precisam ser feitos, como é o caso da ND na população pediátrica. Visto que, surgem novos exames que trazem a esperança de realizar um diagnóstico melhor e menos invasivo, comparado aos métodos diagnósticos já existentes. Por não ter um tratamento estabelecido, não

existe ainda, uma opção segura e eficaz o suficiente para tal terapêutica, sendo importante estar atento e atualizado às novas pesquisas, bem como incentivar novos estudos para o avanço sobre esse tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUELWAFAA, N.; *et al*. Electrophysiological characterization of neuropathy complicating type 1 diabetes mellitus. Journal Of Diabetes Research, v. 2019, n. 2435261, p. nd, July. 2019.

BASZYŃSKA-WILK, M.; *et al*. Peripheral neuropathy as a complication of diabetic ketoacidosis in a child with newly diagnosed diabetes type 1: a case report. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v. 10, n. 3, p. 289-29, July. 2018.

CHANDLER, E.; *et al*. Treatment-induced neuropathy of diabetes (tind) in pediatrics: a case report and review of the literature. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, Oxford, v. 105, n. 2, p. 395-398, Fev. 2020.

ELBARBARY, N.S.; *et al*. Role of neopterin as a biochemical marker for peripheral neuropathy in pediatric patients with type 1 diabetes: relation to nerve conduction studies. International Immunopharmacology, v. 59, p. 68-7, June. 2018.

FERDOUSI, M.; *et al*. Early corneal nerve fibre damage and increased langerhans cell density in children with type 1 diabetes mellitus. Scientific Reports, v. 9, n. 9, p. 1-6, June. 2019.

HAJAS, G.; *et al.* A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes, v. 17, n. 8, p. 632-641, Marc. 2016.

HYLLIENMARK, L.; *et al*. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy: a prospective study in patients with type 1 diabete. Diabetes Care, v. 36, n. 10, p. 3187-3194, Oct. 2013.

ISING, E.; *et al*. Impaired vibrotactile sense in children and adolescents with type 1 diabetes - signs of peripheral neuropathy. PLoS One, San Francisco, v. 13, n. 4, p. e0196243, Apr. 2018.

JAISWAL, M.; *et al*. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: the search for diabetes in youth cohort study. Pediatric Diabetes, v. 19, n. 4, p. 680-689, Jan. 2018.

JAISWAL, M.; *et al*. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: search for diabetes in youth study. Diabetes Care, v. 40, n. 9, p. 1226-1232, Sept. 2017.

JEZIORNY, K.; *et al*. Central corneal thickness can be related to diabetic peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes, v. 127, n. 10, p. 672-676, Oct. 2019.

KALLINIKOU, D.; *et al*. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. Diabetes/Metabolism Research And Reviews, v. 35, n. 7, p. e3178, Oct. 2019.

LAWNICKI, J.; *et al*. Alterations in postural control, gait pattern, and muscle function in diabetes mellitus: does it matter in children and adolescents with type 1 diabetes? Pediatric Endocrinology Diabetes And Metabolism, v. 25, n. 1, p. 23-27, May. 2019.

SHAFI, O.M.; LATIEF, M. Early onset symptomatic neuropathy in a child with type 1 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Review, v. 11, n. , p. S477-S479, Nov. 2017.

SNAHNICANOVA, Z.; *et al*. Association of polymorphisms in cyba, sod1, and cat genes with type 1 diabetes and diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents. Genetic Testing And Molecular Biomarkers, v. 22, n. 7, p. 413-419, July. 2018.

STERN, K.; *et al*. Qt interval, corrected for heart rate, is associated with hba1cconcentration and autonomic function in diabetes. Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association, v. 33, n. 10, p. 1415-1421, Feb. 2016.

SWAMINATHAN, A.; *et al*. Peripheral neuropathy in a diabetic child treated with linezolid for multidrug-resistant tuberculosis: a case report and review of the literature. BMC Infectious Diseases, New York, v. 17, n. 1, p. 1-5, June. 2017.

TOOPCHIZADEH, V.; *et al*. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type i diabetes mellitus in iran. Saudi Medical Journal, v. 37, n. 3, p. 299-303, Marc. 2016.

TÜRKYILMAZ, H.; *et al*. Evaluation of polyneuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. Turkish Journal Of Medical Sciences, v. 47, n. 3, p. 942-946, Marc. 2017.

VÁRKONYI, T.; KEMPLER, P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. Diabetes, Obesity & Metabolism, v. 10, n. 2, p. 99-108, Feb. 2008.

WALTER-HÖLINER, I.; *et al*. High prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: results from a five-year prospective cohort study. Pediatric Neurology, v. 80, n. , p. 51-60, Marc. 2018.

WOLOSZYN-DURKIEWICZ, A.; MYŚLIWIEC, M. The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. Pediatric Endocrinology, Diabetes, And Metabolism, v. 25, n. 1, p. 28-3, 2019.

ZHOU, J.; ZHOU, S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. Molecular Neurobiology, v. 49, n. 1, p. 536-546, Feb. 2013.

DIABETES *MELLITUS* EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do UNESC.
[2]Orientadora e professora do UNESC Centro Universitário do Espírito Santo.

AUTORES

ANA CLARA GAMBARINI MELLO[1]
BEATRIZ COZZER[1]
BEATRIZ TEIXEIRA LODI[1]
LARA GOUVÊA DE AZEVEDO[1]
KELLY CRISTINA MOTA BRAGA CHIEPE[2]

Palavras-chave: *diabetes mellitus; crianças; adolescentes; consequências; causas.*

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* é uma doença crônica caracterizada pela insuficiência ou ausência da produção de insulina, hormônio responsável pelo metabolismo da glicose para a produção de energia, pelas células β do pâncreas, provocando aumento da glicemia. Sua incidência vem crescendo em decorrência dos maus hábitos de vida incorporados pela maioria das pessoas nas últimas décadas, o que contribui para uma taxa mais elevada nos níveis de morbidades e mortalidade (IDF, 2019; CALABRIA, 2018).

Com base na apresentação etiológica da doença, o presente estudo discorre sobre as principais causas do diabetes *mellitus* nas crianças e adolescentes, em que englobam os hábitos alimentares e comportamentais por elas adotadas. Hábitos como: a alimentação rica em doces e carboidratos, rotina sem atividades físicas e as possíveis complicações ocasionadas em suas vidas como doenças oculares, dificuldades na cicatrização de machucados e perda sensorial em algumas partes do corpo, como os pés (SBD, 2015).

Dada a complexidade do problema, a pesquisa tem como identificar e apresentar as principais causas e consequências provocadas pelo diabetes *mellitus* na faixa etária jovem, ressaltando questões associadas à constituição alimentar e atividades físicas praticadas. Inclusive, direcionando-os para o autocuidado, melhora dos hábitos alimentares e comportamentais, bem como promover o diagnósticos precoce e a prevenção de futuras complicações na vida adulta.

MÉTODO

Trata-se de estudo de revisão integrativa e abordagem qualitativa, realizado no período de março à maio de 2020. A estratégia para identificação e seleção dos artigos foi a busca de publicações indexadas nas bases de dados de acesso livre, disponíveis na *internet* como: *Scielo,*

Pubmed, Manual MSD, Biblioteca Virtual em Saúde, Ministério da saúde, diretrizes da Sociedade brasileira de diabetes, Federação internacional de diabetes e pesquisas baseadas em estudos realizadas por centros acadêmicos federais, como UFJF, USP e UFG. Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): diabetes *mellitus;* causas; consequências; infantil; adolescentes; fisiopatologia.

Os critérios adotados para a seleção dos artigos foram: publicações primárias e secundárias, revisão de literatura, resumos e textos completos disponíveis para análise, publicados nos idiomas português e inglês, entre os anos 2000 e 2020. Foram excluídos os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados acima.

Após os critérios de seleção restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia do diabetes mellitus, causas e complicações do diabetes mellitus em crianças e adolescentes, relação do diabetes *mellitus* com os hábitos alimentares e comportamentais das crianças e adolescentes e o tratamento da doença neste público.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do diabetes *mellitus*

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, o diabetes mellitus (DM) apresenta-se atualmente como uma epidemia mundial, gerando um impotente desafio para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento (BRASIL, 2006).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição heterogênea que pode ser classificada com base na patogênese em, segundo a American Diabetes Association, “formas idiopáticas e imunomediadas de disfunção de células beta que levam à deficiência absoluta de insulina”, ou seja, essa doença decorre do desequilíbrio metabólico autoimune de caráter multifatorial (NASCIMENTO *et al.*, 2011; RAINE *et al.*, 2008).

Wong (2011) indica que a DM1 é o distúrbio endócrino mais comum na infância. A incidência do diabetes tipo 1 em crianças (0-14 anos) é de aproximadamente 13,5/100.000 habitantes no Reino Unido, mas varia de 0,6/100.000 habitantes na China, ou seja, a ocorrência aproxima-se de 0,5 novos casos ao ano e acomete principalmente crianças e adolescentes. Porém, a Federação Internacional de Diabetes aponta no Brasil, uma incidência de 7,7 casos novos/ 100.000 crianças/adolescentes (FLORENTINO *et al.*, 2014; RAINE *et al.*, 2007). Diferentes pesquisas recentes mostram uma disposição mundial ao aumento da incidência da doença em menores de 5 anos de idade, apesar do pico de incidência situar-se em crianças com idades de 11 a 14 anos (SBD, 2016).

As razões para estas divergentes variações não são objetivas, mas podem incluir fatores imunológicos, possivelmente ambientais e genéticos, dado o indício de variações na incidência do diabetes em distintos grupos étnicos, por exemplo, nos Estados Unidos da América, pessoas brancas apresentam maior incidência que os crioulos, lembrando que as incidências variam bastante nos diferentes países entre as distintas populações étnicas. A doença manifesta-se clinicamente após as

massas das ilhotas pancreáticas terem o saldo de destruição de 80% (SALES *et al*., 2017; SBD, 2016; ISPAD, 2011; RAINE *et al*., 2008). Estudos realizados por Raine *et al.* (2008) apontam o risco de alargamento de DM 1 para um gêmeo idêntico não-afetado no transcorrer da sua existência é de aproximadamente 60%, enquanto para um gêmeo bivitelino este risco é de 8%.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2016) classifica o DM 1 como idiopática e autoimune: a forma idiopática possui etiologia desconhecida e é caracterizada pela carência de marcadores de autoimunidade contra as células betas, possuindo assim, difícil diagnóstico. Raine *et al.* (2008), apontam os marcadores de destruição autoimune que incluem: os autoanticorpos contra as células ilhotas (60 a 90% de novos pacientes), contra a insulina (30 a 40%) e contra a descarboxilase do ácido glutâmico (65 a 80%). Além disso, o autor citado anteriormente, associa o DM 1 com outros distúrbios autoimunes como a doença de Hashimoto, doença de Graves, doença celíaca e a doença de Addison.

A falha definitiva de insulina ocorre quando os linfócitos T destroem as células beta-pancreáticas e os anticorpos encontrados no soro dos pacientes são a anti-insulina (IAA), anti-ilhota pancreática (ICA512), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), antitirosina fosfatase (IA2) e o antitransportador do zinco. O DM 1 é considerado uma doença poligênica, ou seja, muitos genes diferentes contribuem para o seu aparecimento (SBD, 2016).

Os inúmeros genes de suscetibilidade que predispõem o diabetes tipo 1 estão no sistema de histocompatibilidade (MHC), no braço curto do cromossomo 6, que são dispostos a regular a resposta imunológica. A classe DR3 e DR4 são ligadas a um alto risco para o desenvolvimento do diabetes, além de ser responsável por 40% do componente desta doença crônica. A ausência homozigótica de um resíduo de aspartame na posição 57 da cadeia DQB aumenta o risco de desenvolvimento da doença poligênica. Todavia, também existem alelos protetores como o DRB1*1501 e BQB1*0602, que retardam tal acontecimento (RAINE *et al*., 2008).

Efeitos ambientais são importantes, uma vez que, epidemias de infecções virais aumentam nos meses de inverno e são associados ao aumento da incidência de diabetes. Diversos vírus, tais como: *coxsackie* B, enterovírus, rubéola, parotidite e citomegalovírus são aplicados na etiologia e patologia do DM 1. Uma vez que, infecções virais podem ter efeitos diretos sobre as células beta e incluem a resposta imunológica à infecção que reage de forma cruzada com os antígenos de ilhotas (RAINE *et al*., 2008).

Em afirmação, no site da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (2016): [...] é possível que o corpo, na tentativa de eliminar o vírus, cometa um erro e comece a destruir suas próprias células que no caso são as células do pâncreas produtoras de insulina. Isto caracteriza uma doença autoimune (o corpo destruindo suas próprias células). Diabetes tipo 1 é uma doença autoimune.

As causas e as complicações do diabetes *mellitus* em crianças e adolescentes

Em pessoas saudáveis, o açúcar proveniente da alimentação é convertido em glicose no intestino e passa por diversos processos metabólicos, a fim de produzir energia para as células do

organismo. Entretanto, em pessoas que possuem diabetes *mellitus*, tal processamento não acontece totalmente, seja por conta da insulina (um hormônio anabólico que tem função de metabolizar a glicose como no DM 1), seja devido à resistência das células à insulina como no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN, 2016).

O DM 1 é causado pela incapacidade do pâncreas em produzir insulina por conta da destruição autoimune das células beta-pancreáticas. Segundo a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (2016), não existe um motivo exato para a interrupção da produção de insulina, mas sabe-se que há uma correlação entre a hereditariedade e agravos externos, tais como infecções virais. Pacientes portadores de DM 1 possuem mais riscos de adquirirem cetoacidose, uma complicação grave causada pelo excesso de corpos cetônicos no organismo (MINANNI *et al.*, 2010). Ademais, estudos feitos por Calabria (2018) mostram que crianças com DM 1 são mais propensas a desenvolverem doenças autoimunes como da tireoide e celíaca. O diabetes vem crescendo gradativamente com o passar dos anos. Cerca de 1,1 milhão de crianças e adolescentes são portadoras de diabetes *mellitus* tipo 1. Além disso, estima-se que, em 10 anos, haverá mais de 570 milhões de adultos com diabetes e, em 2045, haverá 700 milhões (IDF, 2019).

O DM 2 está, majoritariamente, associada à adultos. Entretanto, com o aumento da ingestão de *fast-foods* por crianças e adolescentes, tal patologia está estendendo-se por essa faixa etária, causando uma série de complicações, principalmente devido à obesidade que esses alimentos acarretam (SBD, 2015). Em consonância com Calabria (2018), no DM 2 ocorre a produção de insulina pelo pâncreas, contudo, devido à obesidade, as células criam uma resistência ao hormônio, tornando-o insuficiente para atender o aumento da demanda de glicose. Ainda conforme o esse autor, a causa não é a destruição das células por uma reação autoimune como no DM 1, mas uma convergência entre fatores ambientais (como a alimentação) e alguns genes.

O diabetes, em geral, provoca sérias consequências físicas e psicológicas na vida cotidiana quando não tratada adequadamente. Complicações cardiovasculares como a doença vascular periférica, coronariana e o acidente vascular encefálico são consequências raras em crianças e adolescentes no início dessa patologia. Todavia, com alguns anos após o início da mesma, é possível que haja o surgimento de anormalidades funcionais e patológicas, como as complicações microvasculares que incluem: retinopatia, nefropatia diabética e neuropatia (CALABRIA, 2018).

Ademais, o diabetes pode promover numerosos problemas psicológicos e comportamentais como a depressão, a ansiedade e o estresse (ALMINO *et al.*, 2009). Concomitantemente, o isolamento social, a redução da autoestima, a dificuldade de tomar decisões e de relacionar-se também são consequências psicossociais do diabetes, dificultando o engajamento social e o crescimento pessoal (MINANNI *et al.*, 2010).

Relação do diabetes *mellitus* com os hábitos alimentares e comportamentais das crianças e adolescentes

O DM tem sido reconhecida como um importante problema de saúde pública, sendo que o principal fator associado à maior prevalência do diabetes em crianças e adolescentes é a obesidade,

decorrente de uma má alimentação e hábitos comportamentais errôneos (ARAÚJO *et al.*, 2000). Essa complicação e o sedentarismo tem importante interação com as suscetibilidades genéticas, colaborando para o aumento da resistência à insulina e o maior risco de desenvolvimento de complicações decorrentes do diabetes (GRILLO; GORINI, 2007).

A dieta sofre grande influência da globalização e da industrialização, que procuram por facilidades que poupem tempo de preparo e diminuam a frequência das compras, levando a um consumo de alimentos de alta densidade calórica, os quais se tornam um fator de risco para o diabetes (GOMES *et al*., 2006). Assim, são necessárias algumas mudanças nos hábitos alimentares para o controle glicêmico, como a mudança de carboidratos e diversos tipos de gorduras por frutas e verduras e a utilização de adoçantes no lugar do açúcar. Apesar destes produtos não serem necessários para o controle metabólico, tem um papel significativo no aspecto psicológico destas crianças e adolescentes por proporcionarem a palatabilidade e o prazer do sabor doce, com pouca ou nenhuma caloria (SARTORELLI *et al.*, 2006).

Brito *et al.* (2009) retratam quanto ao consumo de alimentos no cotidiano da sociedade, o carboidrato como o nutriente mais consumido e um dos piores para os portadores de diabetes. Dessa maneira, as mudanças alimentares que devem ser adotadas consistem em refeições regulares em quantidades consistentes, limitando a ingestão de carboidratos refinados e gorduras saturadas (CALABRIA, 2018). Em relação a adoção dessas alterações, percebe-se uma dificuldade para colocar em prática o que é sugerido (SILVA; LIMA, 2002).

Além da alimentação saudável é essencial incorporar novos hábitos como exercícios físicos. A prática de atividades físicas regulares provoca um aumento da ação da insulina, elevação da captação de glicose pelo músculo, diminuição da glicose circulante e aumento da sensibilidade celular à insulina (MCLELLAN *et al*., 2007).

Tratamento do diabetes *mellitus* em crianças e adolescentes

A terapia do DM tem como objetivo normalizar os níveis de glicose no sangue, minimizar o número de episódios de hipoglicemia e, assim, prevenir ou retardar o aparecimento e progressão das complicações (CALABRIA, 2018). Sendo assim, o controle dos níveis glicêmicos é essencial para o método terapêutico, uma vez que, o paciente se mantém assintomático e previne-se de objeções futuras, promovendo a qualidade de vida e reduzindo a mortalidade (BRASIL, 2013). Dessa maneira, os valores de glicose pré-prandial devem estar entre 70 e 130 mg/dl, os valores pós-prandiais entre 90 e 180 mg/dl e valores de 80 a 140 mg/dl são recomendados na hora de dormir (NEU *et al.*, 2019).

O relacionamento estabelecido entre os familiares, as crianças e adolescentes diabéticos também é de fundamental importância para o tratamento, pois implica com envolvimento direto nos novos hábitos de vida, pensamentos e perspectivas (LEAL *et al.*, 2010). Assim, o esclarecimento da doença para o paciente e familiares ajuda a minimizar os impactos que ela causa na vida da pessoa e guia a terapia de forma correta (SBD, 2015).

O tratamento do DM 1 nos indivíduos dessa faixa etária segue a tríade composta por insulina, alimentação e atividade física e deve considerar características únicas dessa faixa etária, como mudanças na sensibilidade à insulina relacionadas à maturidade sexual e ao crescimento físico, capacidades de iniciar o autocuidado e a supervisão na assistência à infância e escola (SBD, 2019). A insulina, então, é dada antes das refeições, exceto nas crianças jovens onde é difícil prever o consumo de uma refeição e sua dosagem varia de acordo com a idade, nível de atividade, estágio da puberdade e tempo desde o diagnóstico (CALABRIA, 2018). Na puberdade, os pacientes demandam de doses mais elevadas de insulina graças à ação dos hormônios sexuais (SBD, 2015).

Em geral, é adotado um esquema basal *bolus*, onde as crianças recebem uma dose diária de insulina e doses de ação rápida antes de cada refeição. Entretanto, se não houver supervisão adequada de um adulto para administrar as injeções, esse regime pode não ser uma opção (CALABRIA, 2018). Portanto, a reposição insulínica é feita com uma insulina basal para evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interalimentar, uma insulina durante as refeições (*bolus* de refeição) e outras doses para corrigir hiperglicemias pré e pós-prandiais ou no período interalimentar (*bolus* de correção) (SBD, 2019).

Se o esquema basal *bolus* não é uma opção, pode ser usada formas mais fixas dos esquemas de múltiplas injeções diárias, onde as crianças recebem insulina NPH (neutral protamine Hagedorn) e a, insulina de ação rápida e, portanto, como esses dois tipos podem ser misturados, esse esquema exige menos injeções e um cronograma mais definido para as refeições (CALABRIA, 2018).

O tratamento com bomba de insulina, também utilizado, consiste em uma bomba programável que é conectada através de uma linha de infusão a um cateter inserido sob a pele que libera continuamente doses de insulina, conforme o conteúdo de carboidratos de uma refeição. Acredita-se então, que o tratamento com bomba fornece o melhor e mais consistente controle glicêmico quando administrado da maneira correta (RAINE *et al.*, 2008).

Ademais, a terapêutica do DM 2 em crianças e adolescentes preconiza a entrada de farmacoterapia (metformina) desde o início, juntamente com modificações no estilo de vida (SBD, 2019). Xu e Verre (2018), afirmam que a metformina e a insulina são os medicamentos usados para o tratamento do DM 2 em crianças e adolescentes. Sendo que, a metformina em combinação com dieta e exercício são terapias de primeira linha em crianças de 10 anos ou mais. Devendo ser iniciada na dose de 500 mg por dia, independentemente do peso do paciente e depois titulada em intervalos de 500 mg por quatro semanas, até a dose máxima de 2.000 mg por dia. Eles ainda mencionam que, embora o DM 2 possa responder às mudanças no uso da metformina e no estilo de vida, a insulina deve ser iniciada se o paciente apresentar sinais de cetose ou cetoacidose.

Há evidências de que esse medicamento pode não ser suficiente como monoterapia em longo prazo, de modo que o paciente pode apresentar dificuldade em manter a perda de peso e piorar o controle glicêmico, sendo comum a necessidade de associação precoce à insulina (SBD, 2019).

CONCLUSÃO

Esse estudo deixou evidente que os casos de DM são bem discutidos no Brasil e no mundo, porém, impactam a vida dos pacientes acometidos e de seus familiares de diversas formas. Apesar

dessas alterações, esses indivíduos buscam estratégias para prolongar a vida, passando por múltiplas dificuldades, dentre as quais destaca-se aquelas ligadas aos hábitos alimentares e a prática de atividades físicas. Inclusive, o enfrentamento da doença perante o novo, desenvolvendo emoções como o medo e a incerteza.

Instruir os pacientes e familiares acerca do diabetes é necessário para prevenir ou adiar os problemas específicos à patologia como complicações cardiovasculares e microvasculares e problemas psicológicos. Portanto, destaca-se a importância do tratamento acentuado de atividades diárias, injeções insulínicas, tratamento nutricional adequado de acordo com a idade. Essas medidas ajudarão as crianças e adolescentes diabéticas em suas terapêuticas, além de terem planos para maior adequação e adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMINO, M.A.F.B.; *et al*. Diabetes mellitus na adolescência: experiências e sentimentos dos adolescentes e das mães com a doença. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 760-767, dez. 2009.

ARAÚJO, L.M.B.; *et al.* Tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2: novas opções. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 509-518, dez. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Diabetes *mellitus*. Cadernos de Atenção Básica, n. 36, Brasília: DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diabetes *mellitus*. Cadernos de Atenção Básica, n. 16. Brasília: DF, 2006.

BRITO, K.M. de.; *et al.* Estilo de vida e hábitos alimentares de pacientes diabéticos. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v. 2, n. 3, p. 357-362, dez. 2009.

CALABRIA, A. Diabetes mellitus em crianças e adolescentes. 2018. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-em-crian%C3%A7as/diabetes-mellitus-em-crian%C3%A7as-e-adolescentes. Acesso em: 22 de março de 2020.

FLORENTINO, F.R. A.; *et al.* A criança e o adolescente: o que, por que e como cuidar? Porto Alegre: Moriá Editora, 2014.

GOMES, M. de B.; *et al*. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 136-144, fev. 2006.

GRILLO, M. de F.F.; GORINI, M.I.P.C. Caracterização de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2. Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v. 60, n. 1, p. 49-54, fev. 2007.

IDF - International Diabetes Federation. Worldwide toll of diabetes. 2019. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html. Acesso em: 29 de abril de 2020.

ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and adolescence. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2011. Disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.ispad.org/resource/resmgr/ISPAD_News/idf-ispad_diabetes_in_childh.pdf. Acesso em: 18 de abril de 2020.

LEAL, D.T.; *et al*. Diabetes na infância e adolescência: o enfrentamento da doença no cotidiano da família. HU Revista, Juiz de Fora, v. 35, n. 4, p. 288-295, abr. 2010.

MCLELLAN, K.C.P.; *et al*. Diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Revista de Nutrição, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2007.

MINANNI, C.A.; *et al*. Abordagem integral do adolescente com diabetes. Revista Oficial do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 45-52, jan. 2010.

NASCIMENTO, L.C.; *et al*. Diabetes *mellitus* tipo 1: evidências da literatura para seu manejo adequado, na perspectiva de crianças. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 764-769, jun. 2011.

NEU, A.; *et al*. Therapy and follow-up of diabetes mellitus in children and adolescents. Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes, New York, v. 127, n. S1, p. S39-S72, Dec. 2019.

RAINE, J. E.; *et al*. Endocrinologia e diabetes em pediatria. Rio De Janeiro: Thieme Revinter, 2007.

SALES, C.A.; *et al.* O cuidar de uma criança com diabetes mellitus tipo 1: concepções dos cuidadores informais. Revista Eletrônica de Enfermagem, Maringá, v. 11, n. 3, p. 563-572, jun. 2017.

SARTORELLI, D.S.; *et al.* Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão sistemática. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 7-18, jan. 2006.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad, 2019.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

SILVA, C.A. da.; LIMA, W.C. de. Efeito benéfico do exercício físico no controle metabólico do diabetes *mellitus* tipo 2 a curto prazo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 550-556, out. 2002.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELISTA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN. Diabetes infantil – Especialidades Pediátricas. 2016. Disponível em: https://www.einstein.br/especialidades/pediatria/estrutura/clinica-especialidades/servicos/diabetes-infantil. Acesso em: 01 de maio de 2020.

XU, H.; VERRE, M.C. Type 2 diabetes mellitus in children. American Family Physician, v. 98, n. 9, p. 590-594, nov. 2018.

DIABETES AUTOIMUNE LATENTE EM ADULTOS (LADA)

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas do Curso de Nutrição da Faculdade Pernambucana de Saúde.
[2]Docente do Curso de Nutrição da Faculdade Pernambucana de Saúde.

AUTORES

JAQUELINE VASCONCELOS DA SILVA GUSMÃO[1]
PAULA SCHATZ DE GUSMÃO LYRA CAVALCANTI[1]
CAMILA YANDARA SOUSA VIEIRA DE MELO[2]

Palavras-chave: *diabetes autoimune latente em adultos; diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.*

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é considerada uma das maiores epidemias do século XXI, sendo a principal causa de morte na maioria dos países, acometendo 415 milhões de adultos em todo o mundo. A projeção é de que 624 milhões de pessoas sejam diagnosticadas com DM em 2040 (OLIVEIRA *et al.*, 2020; ARRAIS *et al.*, 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a glicemia elevada seja o terceiro fator da causa de mortalidade prematura superada apenas pela hipertensão arterial e o uso de tabaco (SBD, 2019; 2020).

Devido à alta morbimortalidade decorrente de suas complicações crônicas, os casos de DM, quando não tratados adequadamente geram gastos elevados aos serviços de saúde utilizados para o controle e o tratamento desses agravos. Além da redução da força de trabalho e do impacto biopsicossocial ocasionados nas pessoas acometidas (OLIVEIRA *et al.*, 2020; SBD, 2019; 2020).

O diabetes *mellitus* possui tratamento complexo e é baseado em cinco conceitos: conscientização do paciente, alimentação e dieta adequadas, exercícios físicos, hipoglicemiantes orais ou insulina e monitoração dos níveis de glicose. A educação do diabético e o envolvimento do paciente são essenciais para o tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2020; SAPRA; BHANDARI, 2020; LÖFVENBORG *et al.*, 2016).

O DM é uma doença metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue. Classifica-se em várias categorias, sendo os principais subtipos: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1), diabetes autoimune latente em adultos (LADA) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2). O DM 1 é caracterizado pela deficiência de insulina em virtude da destruição autoimune ou idiopática de células-beta. O diagnóstico acontece na infância ou adolescência e manifesta-se frequentemente com cetoacidose diabética (CAD). É dividida em 2 subtipos:

DM 1 A: que permite dosar os anticorpos e corresponde a 95% dos casos. DM 1 B: quadro idiopático em que não permite definir o anticorpo. Acredita-se que estes pacientes tenham anticorpos ainda desconhecidos pela ciência, correspondendo a 5% dos casos. Os portadores de

DM 1 necessitam de insulina para sobreviver. O diabetes autoimune latente em adultos (LADA) é um tipo de diabetes de progressão mais lenta quando comparado ao DM 1. Ambas são causadas por um processo autoimune que destrói as células-beta produtoras de insulina, sendo comum na fase adulta. O DM 2 envolve um início mais insidioso gerando um déficit funcional de insulina, envolvendo disfunção orgânica entre os níveis séricos e a sensibilidade deste hormônio. A maioria dos pacientes apresenta obesidade ou quando magros, possui maior proporção de gordura visceral. Inicialmente não há necessidade de insulina para o tratamento, mas comumente requer com instalação da obesidade ou do envelhecimento (SAPRA; BHANDARI, 2020; AHLQVIST *et al.*, 2018; FERNANDES, 2017).

Em nível global, cerca de 4 a 14% dos pacientes diagnosticados com DM tipo 2 apresentam diabetes autoimune latente em adultos (LADA). Caracteriza-se em indivíduos de idade maior ou igual a 35 anos de idade e não-obesos, os quais apresentam índice de massa corporal (IMC) mais elevado em comparação àqueles com DM tipo 1 e inferior ao dos portadores com DM tipo 2 (FADIGA *et al*, 2020; JASMINS *et al.*; 2019; DAVENPORT, 2018; FERNANDES, 2017).

Os pacientes com diagnóstico de LADA, também conhecido como diabetes tipo 1.5 (*Type one-and-a-half*), normalmente não apresentam cetoacidose ou hiperglicemia acentuada sintomática no diagnóstico ou imediatamente após. A identificação do LADA é difícil, pois a apresentação geralmente se enquadra entre os dois típicos tipos de diabetes. Pacientes com LADA compartilham alguns fatores genéticos, metabólicos, clínicos e características imunológicas do DM 1 e do DM 2. Uma vez que, suas características clínicas se sobrepõem significativamente ao diabetes tipo 2. O diabetes autoimune latente em adultos é muitas vezes diagnosticado erroneamente se for baseado apenas em fenótipo clínico ou até que seja feita a dosagem de autoanticorpos contra as células-beta, que se traduz em uma condição tratada frequentemente de forma inadequada (CASTELBLANCO *et al.*, 2018; HJORT *et al.*, 2017; MARTÍN *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2016).

No LADA, os anticorpos anti-insulinas são raros, enquanto os anticorpos contra descarboxilase do ácido glutâmico (GADA) são característicos, podendo tornar-se negativos ao longo do tempo. Embora ainda não haja uma cura definitiva para o diabetes, existem vários tratamentos disponíveis que, quando seguidos, proporcionam saúde e qualidade de vida ao paciente. Qualquer terapêutica nos pacientes com LADA deve objetivar além do controle metabólico, a preservação da função residual das células-beta (OLIVEIRA *et al.*, 2020; FERNANDES, 2017).

Este estudo tem por objetivo destacar a importância do diagnóstico do diabetes autoimune latente em adultos (LADA) para que os portadores tenham um tratamento apropriado, através da insulinização precoce e intensiva como em qualquer caso de DM 1. Assim, visar a preservação das células-beta, bem como impedir o aparecimento das complicações agudas e crônicas da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura e a busca por referencial ocorreu nas plataformas: Biblioteca Virtual em Saúde-BVS, *PubMed* e *SciELO* no período de novembro de 2020 a 27 de janeiro de 2021. Utilizou-se os descritores: diabetes autoimune latente em Adultos; diabetes *mellitus*

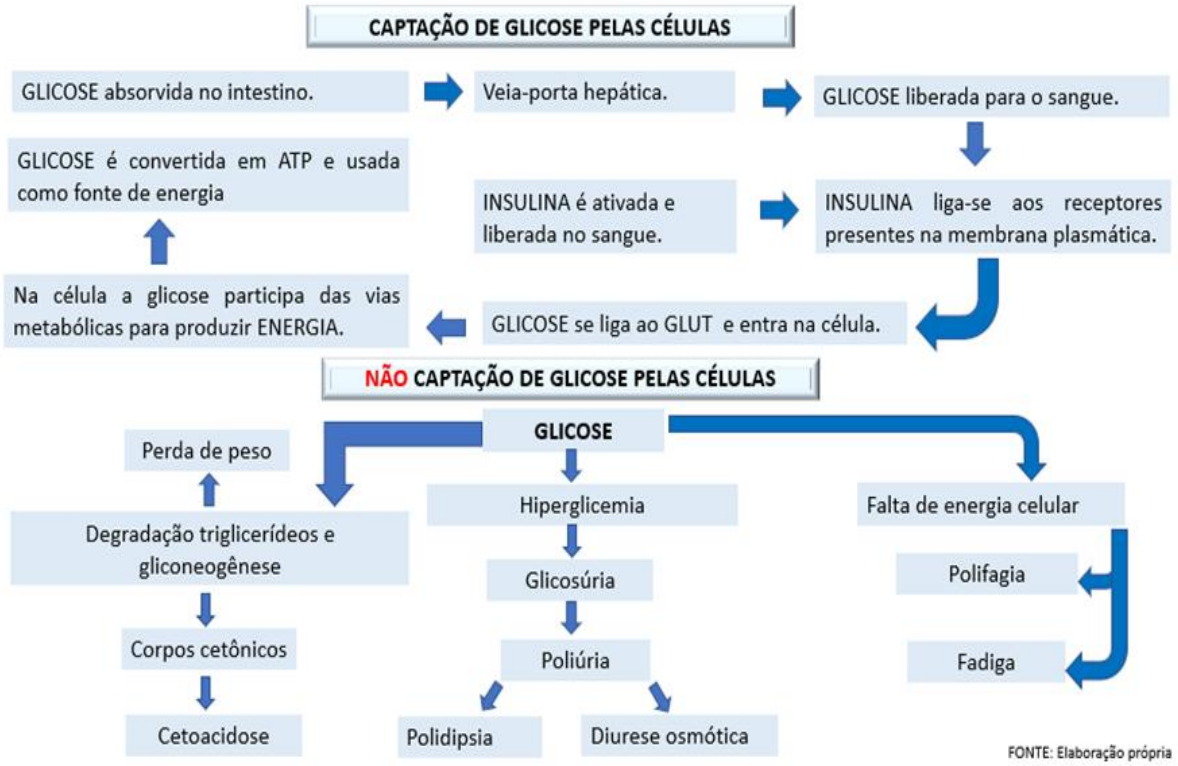
tipo 1; diabetes *mellitus* tipo 2; dieta saudável. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados a partir de 2016, em português e em inglês. Os critérios de exclusão foram: publicações até o ano de 2016 e em outros idiomas. Desta busca resultaram 30 artigos os quais foram submetidos a leitura exploratória, interpretativa e seletiva para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em texto, mapa mental, tabelas e discutidos com base nas diretrizes da SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes, da ADA - *American Diabetes Association Diabetes Ca*re e trabalhos pertinentes à temática diabetes Autoimune Latente em Adultos (LADA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* (DM) representa um grupo de doenças metabólicas com etiologias diversas, caracterizada por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras resultante da secreção deficiente de insulina pelas células-beta pancreáticas, resistência periférica à ação da insulina ou ambas (SBD, 2019/2020; LÖFVENBORG *et al.*, 2016).

De acordo com a Figura 1, é possível entender a importância da insulina no corpo, pois atua para que os tecidos adiposo e muscular captem a glicose sanguínea.

Figura 1. Mapa mental da captação ou não de glicose pelas células.



Fonte: Baseado na SBD (2019/2020).

A insulina é essencial no metabolismo glicídico, pois capta a glicose estimulando o glicogênio. A síntese do glicogênio é ativada no estado alimentado que, por sua vez, ativa a glicogênio sintase (defosforilação). A reserva de glicogênio é utilizada para a manutenção da glicemia durante as primeiras horas do início do estado de jejum. No metabolismo proteico ocorre a captação de aminoácido e glicose. No metabolismo lipídico, durante a digestão, gorduras e fosfolipídios são emulsificados e hidrolisados em ácidos graxos e glicerol. Após entrar no adipócito são reesterificados(SBD, 2019/2020; LÖFVENBORG *et al.*, 2016).

Estima-se que mais de 88 mil brasileiros tenham diabetes tipo 1 e que o país ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM 1 no mundo, segundo a *International Diabetes Federation* (ARRAIS *et al.*, 2020; SBD, 2019/2020). O DM 1 é bem mais frequente na infância e na adolescência, mas pode ser diagnosticada em adultos em virtude do desenvolvimento da forma lenta e progressiva da doença, denominada diabetes autoimune latente do adulto (LADA) (SBD, 2019/2020; LÖFVENBORG *et al.*, 2016).

O termo diabetes autoimune latente do adulto (LADA) foi introduzido por Tuomi e Zimmet, sendo um tipo de diabetes *mellitus* com características intermediárias entre DM 1 e DM 2 e a presença de autoimunidade contra as células pancreáticas produtoras de insulina (DAVENPORT, 2018; AHLQVIST *et al.*, 2018; PÉREZ *et al.*, 2017; KUMAR; LEIVA, 2017; MARTÍN *et al.*, 2016). Nos estágios iniciais do LADA é possível que não haja anticorpos detectáveis, eis que se desenvolvem ao longo do tempo. Portanto, a única positividade para o teste GADA não pode provar o diagnóstico definitivo de LADA (CHATZIANAGNOSTOU *et al.; 2*016; LÖFVENBORG *et al.*, 2016). História pessoal ou familiar de diabetes ou de doenças autoimunes podem ser preditores de investigação para LADA (HJORT *et al.*, 2017; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*; 2016; LÖFVENBORG *et al.*, 2016).

De acordo com os critérios de Alves, *et al*. (2016), descritos na Tabela 1, a presença de dois ou mais destes indicam sensibilidade de 90% e especificidade de 71% para o diagnóstico de LADA. A positividade para GADA está associada a uma diminuição do valor de peptídeo C com menor resposta à glicose oral. Indivíduos com níveis elevados de GADA ou com positividade para maior número de anticorpos, geralmente apresentam um IMC inferior, menor secreção endógena de insulina e progressão mais rápida para insulinoterapia (AL-MAJDOUB *et al.*, 2017; KUMAR; LEIVA, 2017; HJORT *et al.*, 2017; ALVES *et al.*, 2016).

Vários estudos determinaram outros anticorpos que indicaram autoimunidade em adultos diabéticos, a saber: anticorpo anti-ilhota (*islet cell antibody*, ICA), autoanticorpo anti-insulina (*insulin autoantibody*, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8). Contudo, a solicitação do anti-GAD65 faz-se sempre necessária, pois é o mais sensível nessa faixa etária e, mesmo isoladamente, é preditor da necessidade precoce de insulina, o que não se observa claramente com os outros anticorpos. Além disso, seus títulos se correlacionam com o fenótipo e com a deterioração funcional das células-beta. O provável benefício da insulinização precoce e o efeito negativo da terapia com sulfonilureias parecem ser promissores em pacientes com altos títulos de GADA (90% de positividade), embora possam tornar-se negativos ao longo do tempo (YOHENA *et al.*, 2019; PÉREZ *et al.*, 2017; MARTÍN *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2016).

No DM 1 ou tipo LADA, a insulina é secretada juntamente com o peptídeo C. Então, na prática, quando há dúvida diagnóstica na etiologia dispõe-se da dosagem do peptídeo C. Caso esteja baixo é indicativo de deficiência na secreção da insulina. Já os níveis altos indicam resistência à insulina, o que diferencia do DM 1 e do LADA, mas sinaliza para DM 2. Em pacientes com anticorpos positivos, os níveis de peptídeo C podem tornar-se indetectáveis ao final de doze anos e, apesar de não ser a condição mais frequente, a presença de obesidade *per si* não exclui o diagnóstico de LADA (FADIGA *et al.*, 2020; JASMINS *et al.*, 2019; AL-MAJDOUB *et al.*, 2017; PÉREZ *et al.*, 2017; KUMAR; LEIVA, 2017).

Identificar o LADA em pacientes é muito relevante, visto que, o uso precoce de insulina pode ser necessário para seu controle e proteção da função residual das células-beta. Atualmente é possível que uma proporção relevante de indivíduos diagnosticados nas consultas de atenção primária como DM 2, sejam na verdade, LADA. Se diagnosticado com diabetes *mellitus* tipo 2, o peptídeo C estaria elevado e os autoanticorpos negativos. Neste caso, o paciente deve ser reavaliado e o anticorpo de descarboxilase do ácido glutâmico (GADA) solicitado, conforme descrito na tabela 1. Visto que, é detectado em 50% dos pacientes após 10 anos de diagnóstico, pelo menos naqueles com várias das seguintes características: diabetes em adultos jovens; sem obesidade ou hipertensão arterial; que começou com sintomas de hiperglicemia; presença de outras doenças autoimunes que ao progredir exigiu insulina precocemente. Pacientes LADA com baixo título de GADA são fenotipicamente mais semelhantes àqueles com DM 2. Por outro lado, GADA positivo com um nível alto tendem a ter características clínicas semelhantes ao DM 1 (YOHENA *et al.*, 2019; AHLQVIST *et al.*, 2018; PÉREZ *et al.*, 2017; MARTÍN *et al.*, 2016).

Tabela 1. Pontuação clínica do LADA.

Pontuação clínica do LADA
Idade ≥ 35 anos no diagnóstico de DM
Índice de Massa Corporal (IMC) no diagnóstico < 25 Kg/m^2
Presença de autoanticorpos (especialmente GADA, diferenciando-se do DM 2)
Ausência de CAD (cetoacidose diabética) ou hiperglicemia acentuada
Peptídeo C baixo (< 0,6 mg/dl)
Sintomas de hiperglicemia no diagnóstico[1]
História pessoal de doença autoimune[2]
História familiar de doença autoimune (DAI)[2]

Fonte*:* Baseado nos critérios de Alves *et al.*, (2016) e na SBD (2019/2020). **Legenda:** 1) Poliúria, polidipsia, perda de peso não atribuível a outra doença. 2) Doenças autoimunes ligadas à HLA DR 3/DQ 2 ou DR 4/DQ 8: doença da tireoide, anemia perniciosa, doença celíaca, doença de Addison, vitiligo, artrite reumatoide, hepatite autoimune, DM1.

Diagnóstico laboratorial

Na história natural do DM, alterações fisiopatológicas precedem em muitos anos o diagnóstico da doença. Na maioria dos casos de pré-diabetes ou diabetes, a condição é assintomática

e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais. As categorias de tolerância à glicose são definidas com base nos exames: glicemia em jejum (coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas); teste oral de tolerância à glicose (previamente à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia, depois coleta-se outra e transcorrido 2 horas da sobrecarga oral descritos, coleta-se mais uma amostra; hemoglobina glicada- HbA1c, marcador bioquímico que oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses, por sofrer menor variabilidade dia a dia e independer do estado de jejum para sua determinação (ADA 2019; HJORT *et al.*, 2017; SBD, 2019/2020). Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) encontram-se descritos na Tabela 2 (SBD, 2019/2020; ADA, 2019).

A confirmação do diagnóstico de DM tipo LADA (considerado um subtipo do DM 1), ainda representa um desafio, pois frequentemente uma grande porcentagem de pacientes apresenta sinais ou sintomas que podem ser facilmente confundidos com outros tipos de diabetes (DELITALA *et al.*, 2017; AL-MAJDOUB *et al.*, 2017; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*, 2016).

Tabela 2. Classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose.

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com ingesta de dextrosol® (75g de glicose anidra)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%) (hba1c ou a1c)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Fonte: baseada na SBD (2019/2020) e *American Diabetes Association Diabetes Care* – ADA (2019/2020). **Legenda:** TOTG (teste oral de tolerância a glicose).

A relação dos valores da hemoglobina glicada (HbA1C -%) e a glicemia média estimada (mg/dl) encontram-se descritos na Tabela 3 (SBD, 2019/2020; ADA, 2019).

Tabela 3. Relação dos valores da hemoglobina glicada e da glicemia média estimada.

Valores de HbA1C (%)	Glicemia média estimada (mg/dl)
4	70
5	98
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	259
12	298

Fonte: baseada na SBD (2019/2020) e ADA (2019/20).

Tratamento

O bom controle metabólico é objetivo do tratamento do paciente com DM, a fim de diminuir os riscos de complicações (JASMINS *et al.*, 2019; SBD, 2019/2020). Pacientes com LADA requerem tratamento específico para corrigir a hiperglicemia e preservar a função das células-beta (FADIGA *et al.*, 2020; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*, 2016).

Este continua sendo um problema crítico porque não existem diretrizes específicas sobre o diagnóstico e o tratamento de LADA, existindo controversa acerca da terapia a ser aplicada. Ainda assim, a alta variabilidade intraindividual na apresentação e na progressão do diabetes autoimune latente em adultos requer atenção máxima no diagnóstico e, sucessivamente, uma abordagem médica personalizada aos pacientes para atender a necessidade específica de cada um (ALVES *et al.*, 2016; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*, 2016).

É crucial o tratamento precoce para a prevenção de complicações que encurtam a vida dos pacientes. Algumas evidências indicam que os pacientes com LADA devem ser tratados com insulina como primeira escolha ao apresentar deterioração do controle metabólico (Tabela 4).

Tabela 4. Descrição dos tipos de insulina.

Insulina	Início da ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
Glargina 100 UI/ml (Lantus® e Basaglar®)	2 a 4 horas	Não apresenta	20 a 24 horas
Detemir (Levemir®)	1 a 3 horas	6 a 8 horas	18 a 22 horas
Ação ultralonga			
Glargina 300 UI/ml (Toujeo®)	6 horas	Não apresenta	36 horas
Degludeca 300UI/ml (Tresiba®)	21 a 41 minutos	Não apresenta	42 h
Ação intermediária			
Insulina NPH	2 a 4 horas	4 a 10 horas	10 a 18 horas
Ação rápida			
Insulina regular	½ hora a 1 hora	2 a 3 horas	5 a 8 horas
Ação ultrarrápida			
Asparte (Novorapid®)	5 a 15 minutos	½ hora a 2 horas	3 – 5 horas
Asparte (Fiasp®)	0 a 20 minutos	1 a 3 horas	3 – 5 horas
Lispro (Humalog®)	5 a 15 minutos	½ hora a 2 horas	3 – 5 horas
Glulisina (Apidra®)	5 a 15 minutos	½ hora a 2 horas	3 – 5 horas

Fonte: baseada na SBD (2019/20).

Ressalta-se que, apesar da eficácia inicial das sulfonilureias no LADA, existe uma redução progressiva da capacidade de produção de insulina que leva à deterioração do controle glicêmico ao

longo do tempo, sugerindo que seu uso deve ser contraindicado. O papel específico da metformina no LADA é desconhecido, uma vez que, não existem estudos acerca de sua utilização. As tiazolidinedionas parecem prevenir a progressão do diabetes pela proteção do estresse oxidativo da células-beta e pelo efeito anti-inflamatório. Supõem-se ainda, que estes fármacos podem facilitar a proliferação das células-beta. Qualquer terapêutica nos pacientes com LADA deve ter como objetivo não apenas a otimização do controle metabólico, mas também a preservação da função pancreática, no que tange à produção de insulina. (AHLQVIST *et al.*, 2018; PÉREZ *et al.*, 2017; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2016).

A terapia nutricional no tratamento do LADA tem sido enfatizada no gerenciamento da doença e na prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes (FERNANDES, 2017; CHATZIANAGNOSTOU *et al.*, 2016). O objetivo primordial do tratamento no LADA é manter um controle glicêmico adequado com o menor risco de hipoglicemia possível, prevenindo as complicações da doença como em qualquer tipo de diabetes (PÉREZ *et al.*, 2017; ALVES *et al.*, 2016).

Desde o início do diagnóstico os pacientes devem adquirir esses conhecimentos e desenvolver habilidades necessárias para o autocuidado. Denomina-se educação em diabetes o processo de desenvolvimento dessas habilidades e a incorporação de ferramentas necessárias para atingir as metas estabelecidas em cada etapa do tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2020; ARRAIS *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O diabetes autoimune latente em adultos (LADA) compartilha características do DM 1 e do DM 2 clássicos com heterogeneidade genotípica, fenotípica e em relação à perda da função das células-beta. Uma avaliação da presença de autoimunidade (anticorpos contra descarboxilase do ácido glutâmico - GADA) define melhor o LADA. Pacientes com altos títulos desses anticorpos apresentam fenótipo mais próximo do DM 1, progridem mais precocemente para necessidade de insulina e podem ser beneficiados ao retardar a falência das células-beta.

Diagnosticar o LADA em indivíduos erroneamente classificados como DM tipo 2 é importante, pois alerta para a provável deficiência de insulina, evitando o atraso na insulinoterapia. O adequado controle da glicemia é indispensável para qualquer pessoa com diabetes *mellitus*. A hemoglobina glicada (HbA1C) é um parâmetro importante na monitorização do controle glicêmico e contribui para a prevenção de complicações crônicas em longo prazo.

O tratamento do DM tipo LADA consiste na adoção de hábitos de vida saudáveis como: alimentação equilibrada, prática regular de atividade física acrescido do tratamento farmacológico e insulina. O diabetes autoimune latente em adultos pode ser tratada com os medicamentos orais habituais para diabetes tipo 2 por um determinado tempo e posteriormente, se torna necessário o tratamento com insulina. Quanto ao tratamento dietético do LADA, este é semelhante ao do diabetes tipo 1 clássico. A adesão ao plano alimentar é um dos maiores desafios para os profissionais que trabalham com pacientes diabéticos. Para que os objetivos sejam alcançados, o plano alimentar deve

ser equilibrado, individualizado de acordo com as particularidades de cada paciente (idade, sexo, situação funcional, atividade física, doenças associadas e situação socioeconômica).

Assim, foram revisados os aspectos mais importantes para o entendimento, reconhecimento e tratamento dessa forma distinta de diabetes. Finalmente, a identificação do diabetes autoimune latente em adultos permite medidas preventivas e o tratamento adequado para proteger a função residual das células pancreáticas do tipo beta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLQVIST, E.; *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol, v. 6, n. 5, p. 361-369. May. 2018.

AL-MAJDOUB, M.; *et al.* Metabolite profiling of LADA challenges the view of a metabolically distinct subtype. Diabetes, v, 66, n. 4, p. 806-814, Apr. 2017.

ALVES, D.; *et al.* LADA numa Unidade Integrada de Diabetes. Medicina Interna, Lisboa, v. 23, n. 4, p. 22-25, dez. 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Standards of medical care in diabetes - 2019. Diabetes care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, v. 42, Jan. 2019.

ARRAIS K.R.; *et al.* Perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos com diabetes *mellitus* em Teresina, Piauí. J. Nurs. Health, v. 10, n. 3, dez. 2020.

CASTELBLANCO, E.; *el al.* Low-grade inflammatory marker profile may help to differentiate patients with LADA, classic adult-onset type 1 diabetes, and type 2 diabetes. Diabetes care, v. 41, n. 4, p. 862-868. Apr. 2018.

CHATZIANAGNOSTOU, K.; *et al.* Challenges of LADA diagnosis and treatment: lessons from 2 case reports. American Journal of Therapeutics, v. 23, 5ª ed. Sept.-Oct. 2016.

DAVENPORT, L. Diabetes consists of five types, not two, say researchers, v. 3, Marc. 2018.

DELITALA, A. .; *et al.* Leptin levels and insulin dependence in latent autoimmune diabetes in adults. J Interferon Cytokine Res, v. 37, n. 12, p. 550-556, Dec. 2017.

FADIGA, L., *et al.* Diabetes autoimune de início na idade adulta: análise comparativa da apresentação clássica e latente. Diabetol Metab Syndr, v. 12, p. 107, 2020.

FERNANDES, T. Impacto da terapêutica nutricional individualizada no controlo glicémico de pessoas com Diabetes Mellitus. Acta Port Nutr: Porto, n. 9, p. 18-22, jun. 2017.

HJORT, R.; *et al.* Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes Metab, v. 43, n. 6, p. 536-542, Dec. 2017.

HJORT, R.; *et al.* Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. Diabetologia, v. 61, n. 6, p. 1333-1343, Jun. 2018.

JASMINS, C; *et al.* Um caso de diabetes de difícil controlo. Rev Port Med Geral Fam, v. 35, n. 5, p. 412-416, dez. 2019.

KUMAR, A., LEIVA, A. Latent autoimmune diabetes in adults in north indian region: assessment of β-cell function, metabolic and immunological features. Metab Syndr Relat Disord, v. 15, n. 10, p. 494-499, Dec. 2017.

LÖFVENBORG, J.E.; *et al.* Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, v. 175, n. 6, p. 605-614, Dec. 2016.

MARTÍN, A.A.; *et al.* Perfil clínico y metabólico de pacientes con diabetes tipo LADA atendidos en atención especializada en la comunidad de Madrid. Endocrinol Diabetes Nutr, v. 64, n. 1, p. 34-39, Jan. 2017.

OLIVEIRA, P.S.; *et al*. Autocuidado em Diabetes Mellitus: estudo bibliométrico. Enferm. glob. Murcia, v. 16, n. 45, p. 634-688, Jan. 2017.

PÉREZ, P.V.; *et al*. Diabetes *mellitus* tipo LADA y cetoacidosis: reflexiones a partir de un caso clínico. Medicina de Familia-SEMERGEN, v. 44, n. 1, p. 64-66, Feb. 2018.

SAPRA, A, BHANDARI, P. Diabetes *mellitus.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/. Acesso em: 20 de janeiro de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf. Acesso em: 15 de dezembro de 2020.

YOHENA, S.; *et al*. Immunological and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in the elderly. Diabetes Metab Res, v. 35, n. 5, p. 1-8, July. 2019.

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 NO BRASIL E NO MUNDO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do Curso de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, MG[1]
[2]Médica formada pelo Centro Universitário de Belo Horizonte, MG.

AUTORES

AMANDA BARROS FRANÇA[1]
ANA PAULA TOBIAS ANTUNES[1]
ARTHUR ANDRADE BRUM[1]
BÁRBARA COELHO PEREIRA[1]
CARLOS AUGUSTO WOLMER DE CARVALHO ROCHA[1]
DANIELLE RIBEIRO DUARTE[1]
FLÁVIA CHAVES CARDOSO DE PAULA[1]
HELENA RODRIGUES DE MIRANDA[1]
JÚLIO CÉSAR BENJAMIM MOREIRA SILVA[1]
JOÃO PEDRO CAMPOS PEREIRA[1]
LARISSA CHAVES TEODORO[1]
LUÍSA DE LUCA FELICÍSSIMO[1]
LUIZA AGUIAR PUFF[1]
MARIA LAURA PIRES DE CARVALHO PEREIRA[1]
PRISCILLA MARTINS VALADARES[1]
RAFAELLA MOREIRA GONÇALVES MAGALHÃES[1]
SOPHIA AVELAR FREITAS[1]
TIAGO PESSOA MENDES[1]
VITOR RODRIGUES DE MIRANDA[1]
FERNANDA GUALBERTO COSTA CAMPOS[2]

Palavras-chave: *diabetes mellitus tipo 1; epidemiologia; comorbidades.*

INTRODUÇÃO

O subtipo mais frequente do DM1 é o tipo 1 (1A). Tal condição é diagnosticada através da presença de autoanticorpos circulantes. Sabe-se que existem fatores genéticos e ambientais que desencadeiam a resposta imune, mas ainda não é completamente esclarecida sua fisiopatologia. A influência ambiental pode ser muito diversa, desde infecções virais, componentes da microbiota intestinal, até fatores dietéticos. Dentre os anticorpos que podem estar presentes no subtipo 1 A destacam-se: anticorpo anti-ilhota (ICA), autoanticorpo anti-insulina (IAA), anticorpo

antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD 65), anticorpo antitirosina- fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8). Frequentemente esses marcadores imunológicos ficam positivos durante anos sem causar hiperglicemia, sendo que a variedade de autoanticorpos presentes e seu valor são diretamente proporcionais à probabilidade de o indivíduo desenvolver a doença. Além dos marcadores autoimunes, o DM 1 tem alta relação com genes do antígeno leucocitário humano (HLA), podendo levar ao desenvolvimento da doença ou ser um fator protetor desta (ADA, 2020).

Nos pacientes que apresentam o subtipo 1 B não são identificados anticorpos séricos. Dessa forma, fala-se que sua causa é idiopática, o que justifica a dificuldade em realizar o diagnósticos e a distinção em relação às outras formas de DM. Apesar da fisiopatologia não ser a mesma nesses subtipos, as complicações decorrentes da doença são semelhantes. Em crianças, o DM 1 tipicamente manifesta com poliúria, polidipsia e cetoacidose diabética (aproximadamente ⅓ dos casos). Nos adultos, a apresentação inicial não é tão característica e podem experimentar remissão temporária da necessidade de insulina (ADA, 2020).

O DM é uma doença extremamente prevalente e está relacionado a diversas outras comorbidades e fatores de risco. Diante disso, faz-se necessária uma análise transversal das diferentes regiões do brasil (Sudeste, Centro Oeste, Sul, Nordeste e Norte) e do mundo no intuito de traçar uma relação epidemiológica entre cada local e quais as comorbidades mais frequentes fatores de risco mais comuns.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo de análise comparativa baseada na prevalência e incidência do diabetes *mellitus* tipo 1 nas regiões do Brasil e no mundo. Dividido por faixa etária e sexo, principais fatores de risco, comorbidades associadas e complicações. O presente estudo foi realizado no período de dezembro de 2020 à janeiro de 2021 e os dados coletados se referem aos anos de 2002 até 2013, registrados DATASUS/TABNET.

Foram usados dados da Federação Internacional de Diabetes dos período de 2010 até 2019 e uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, utilizando os descritores: diabetes *mellitus* tipo 1; epidemiologia; incidência e prevalência. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português e inglês; publicados no período de 1999 até 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além de um manuscrito que analisou os dados contidos em 128 artigos entre 1980 até 2019. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente a proposta estudada e aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos por meio gráficos e descrições, discutidos por regiões do Brasil e no mundo, abordando a prevalência e a incidência do diabetes *mellitus* tipo 1, bem como os fatores de riscos, comorbidades associadas e complicações da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sudeste

As informações em relação aos pacientes com diabetes *mellitus* (DM) devidamente notificados em moradores da região Sudeste, de acordo com o DATASUS, informam que existem 52317 pacientes com a doença nesta região. O maior número dessas pessoas encontra-se em São Paulo, onde 25119 pessoas foram notificadas com a doença. Dos pacientes diabéticos do Sudeste, 10,3% possuem idade até 14 anos e 9,3% de 50 a 54 anos. Esse padrão se repete em todos os estados da região, em que a prevalência também ocorre em pacientes nessas faixas etárias citadas. Os fatores de risco mais comuns relacionados à doença no Sudeste são: sedentarismo e sobrepeso, presentes em 32,8% e 15,6% dos pacientes, respectivamente. Esse padrão também se repete em todos os estados da região. Das complicações relacionadas ao DM, as mais comuns entre esses pacientes citados são: a doença renal diabética (4,5%) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) com 3,16%. Ademais, a amputação por diabetes (2,76%), as coronariopatias (2,70%), os acidentes vasculares encefálicos (2,64%) e o pé diabético (2,68%) também foram evidenciadas como complicações importantes. A doença renal diabética foi a complicação mais comum em todos os estados da região (DATASUS, 2013).

Dos 52317 diabéticos notificados no Sudeste, 8377 são do Rio de Janeiro. Desses, 43,36% são homens e 56,64% são mulheres, 2337 dos pacientes são sedentários (27,8%) e 1428 tem sobrepeso (17,04%). Em relação à Minas Gerais, 16031 pacientes notificados com diabetes *mellitus* são provenientes da região Sudeste. Desses, 31,86% são sedentários e 21,35% apresentam-se com sobrepeso e 16,58% são tabagistas. As complicações mais comuns nos pacientes desta região são: a doença renal diabética (3,72%), o pé diabético (3,66%) e as coronariopatias (2,49%). Ressalta-se que 46,49% dos diabéticos notificados nesta região são homens e 53,51% são mulheres (DATASUS, 2013).

No estado de São Paulo, 53,14% dos pacientes notificados com DM são do sexo feminino, e 46,86% do sexo masculino. As comorbidades mais comuns relacionadas à doença no estado assemelham-se às do resto da região sudeste: sedentarismo (34,54%), sobrepeso (23,21%) e tabagismo (16,74%). Em relação às complicações, em São Paulo o infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das mais prevalentes (3,03%). De modo que, essa complicação seja uma das mais comuns do Sudeste, pois o número de diabéticos notificados no estado de São Paulo ocupa a liderança entre os estados desta região. A complicação mais prevalente são a doença renal diabética (4,06%), seguida pelas coronariopatias (3,04%) (DATASUS, 2013).

Por fim, no Espírito Santo, 54,87% dos notificados com diabetes *mellitus* são mulheres e 45,13% são homens. O sedentarismo e o sobrepeso também são as comorbidades mais encontradas, seguida do tabagismo que ocupa o terceiro lugar. As complicações mais comuns são a doença renal diabética, seguida pelas coronariopatias, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (AVE) (ambos com 2,62%). A faixa etária com prevalência da doença nesse estado é em menores de 14 anos e entre 50 e 54 anos de idade (DATASUS, 2013).

Sul

Esses números se diferem quando avaliamos outras regiões do país. No Sul, especificamente, existem 16728 indivíduos seguramente notificados com a doença, sendo 8981 (53,69%) do sexo feminino e 7747 (46,31%) do sexo masculino. Os fatores de risco mais expressivos são o sedentarismo (32,25%) e o sobrepeso (23,01%). A faixa etária mais atingida fica entre os 50 e 54 anos, com 1764 casos (10,54%), seguida da população entre os 55 a 59 anos, com 1622 (9,69%). Entre as complicações mais comuns destacam-se: o IAM, coronariopatias, AVE, amputações, pé diabético e doença renal (a mais prevalente com 903 pacientes, ou seja, 5,40%), seguida de outras coronariopatias (5,03%) (DATASUS, 2013).

Nessa região, o estado do Rio Grande do Sul contabilizou 5.183 pacientes, perdendo apenas para o estado do Paraná no que diz respeito à prevalência da doença. Desses, 2758 são mulheres (53,21%) e 2425 são homens (46,79%). A maioria dos indivíduos notificados possuem até 14 anos de idade (9,85%), com uma diferença pequena para o grupo entre 50 e 54 anos (9,55%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (33,74%), seguido do sobrepeso (23,59%) e do tabagismo (17,46%). A doença renal é a complicação mais vista, contabilizando 253 casos (4,88%) e em segundo lugar, o pé diabético com 205 casos (3,96%) (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado de Santa Catarina, existem 4.451 portadores notificados da doença, sendo 2314 mulheres (51,99%) e 2137 homens (48,01%). Do total, 10,17% possuem entre 50 e 54 anos e 9,79% até 14 anos de idade. Dentre os fatores de risco destacam-se: o sedentarismo (32,78%), o sobrepeso (22,40%) e o tabagismo presente em 16,40% dos casos. A complicação mais frequente ainda é a doença renal (6,04%), seguida de outras coronariopatias (4,61%) (DATASUS, 2013).

Por fim, o estado do Paraná contabilizou o maior número de diabéticos totalizando 7.094, dos quais 3.909 são mulheres (55,10%) e 3185 são homens (44,90%). A faixa etária mais prevalente está entre 50 a 54 anos (11,22%), com pequena diferença para o segundo lugar que se encontra entre os 55 a 59 anos de idade (10,64%). Sedentarismo e sobrepeso são os fatores de risco mais prevalentes (30,96% e 22,96%, respectivamente). Há uma mudança no padrão das complicações comparada às demais regiões, tendo em vista que as coronariopatias são mais prevalentes (6,12%) em comparação às doenças renais diabéticas (5,37%) (DATASUS, 2013).

Nordeste

As informações em relação aos pacientes com diabetes *mellitus* (DM) devidamente notificados e residentes na região Nordeste, de acordo com o DATASUS (2013) contabilizam 33689 pacientes. O maior número de pessoas encontra-se na Bahia, onde 9597 pessoas foram notificadas com a doença.

Dos pacientes diabéticos da região Sul, 4,56% possuem idade até 14 anos e 11,14% está na faixa etária de 50 a 54 anos. Os fatores de risco mais comuns relacionados à doença no Nordeste são: sedentarismo e sobrepeso, presentes em 31,55% e 18,35% dos pacientes, respectivamente. Esse padrão também se repete em todos os estados da região. Das complicações relacionadas ao DM, as mais comuns entre esses pacientes citados são: o pé diabético (3,51%) e a doença renal diabética

(3,09%). Ademais, o infarto agudo do miocárdio (1,88%), as coronariopatias (1,91%), os acidentes vasculares encefálicos (2,27%) e as amputações por diabetes (1,75%) também são importantes complicações evidenciadas. O pé diabético foi a complicação mais comum em todos os estados da região, exceto no Maranhão e Piauí, em onde a doença renal foi mais comum (3,99% e 3,29%, respectivamente) (DATASUS, 2013).

Dos 33908 diabéticos notificados do Nordeste, 1241 são de Sergipe, 2172 de Alagoas, 3937 de Pernambuco, 3737 da Paraíba, 2339 do Rio Grande do Norte, 3657 do Ceará, 2118 do Piauí, 5110 do Maranhão e 9597 da Bahia. Dos notificados em Sergipe, 37,95% são homens e 62,05% são mulheres. Em relação às comorbidades mais prevalentes, 415 dos pacientes são sedentários e 236 tem sobrepeso, representando 33,44% e 19,02%, respectivamente (DATASUS, 2013).

Em relação à Alagoas, 1953 pacientes notificados com diabetes *mellitus* do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 32,97% são sedentários e 20,89% apresentam-se com sobrepeso e 17,77% são tabagistas. As complicações mais comuns são: o pé diabético (3,12%), o acidente vascular encefálico (2,46%), doença renal (2,36%) e amputações por diabetes (1,54%). Dos diabéticos notificados nesta região, 37,53% são homens e 62,47% são mulheres (DATASUS, 2013).

Em relação à Pernambuco, 3937 pacientes notificados com diabetes *mellitus* do nordeste são provenientes desse estado. Desses, 31,70% são sedentários e 16,99% apresentam-se com sobrepeso e 15,95% são tabagistas. As complicações mais comuns são: o pé diabético (4,42%), a doença renal (3,33%), o acidente vascular encefálico (3,18/%) e amputações por diabetes (2,59%). Dos diabéticos notificados nesta região, 38,13% são homens e 61,87% são mulheres (DATASUS, 2013).

Em relação à Paraíba, 3737 pacientes notificados com diabetes *mellitus* do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 32,70% são sedentários, 19,78% apresentam-se com sobrepeso e 18,68% são tabagistas. As complicações mais comuns são o pé diabético (4,42%), a doença renal (2,86%) e o acidente vascular encefálico (2,65/%). Dos diabéticos notificados nesta região, 41,64% são homens e 58,36% são mulheres (DATASUS, 2013).

Em relação ao Rio Grande do Norte, 2339 pacientes notificados com diabetes *mellitus* do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 34,42% são sedentários, 23,34% apresentam-se com sobrepeso e 17,61% são tabagistas. As complicações mais comuns são o pé diabético (5,81%), doença renal (3,29%), o IAM (3,12%) e outras coronariopatias (2,57%). Dos diabéticos notificados nesta região, 40,18% são homens e 59,82% são mulheres (DATASUS, 2013).

Em relação ao Ceará, 3657 pacientes notificados com diabetes mellitus do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 31,91% são sedentários e 20,32% apresentam-se com sobrepeso. Além disso, 16,11% desses pacientes são tabagistas. As complicações mais comuns do estado são o pé diabético (3,75%), doença renal (3,09%), IAM (2,00%), e acidente vascular cerebral (1,94/%). 39,61% dos diabéticos notificados desse estado são homens e 60,49% são mulheres.

Em relação ao Piauí, 2188 pacientes notificados com diabetes mellitus do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 29,75% são sedentários, 18,88% apresentam-se com sobrepeso e 16,73% são tabagistas. As complicações mais comuns são a doença renal (3,29%), o pé diabético (3,06%) e o acidente vascular encefálico (2,19/%). Dos diabéticos notificados nesta região, 40,81% são homens e 59,19% são mulheres (DATASUS, 2013).

Em relação ao Maranhão, 5110 pacientes notificados com diabetes *mellitus* do Nordeste são provenientes desse estado. Desses, 28,57% são sedentários, 36,97% apresentam-se com sobrepeso e 14,34% são tabagistas. As complicações mais comuns são a doença renal (3,99%), o pé diabético (3,23%) e o acidente vascular encefálico (2,58%). Dos diabéticos notificados nesta região, 41,76% são homens e 58,24% são mulheres (DATASUS, 2013).

Por fim, na Bahia, 58,42% dos notificados com diabetes *mellitus* são mulheres e 41,58% são homens. O sedentarismo e sobrepeso também são as comorbidades mais comumente encontradas entre os diabéticos notificados e o tabagismo ocupa o terceiro lugar. A complicação mais comum é o pé diabético (2,38%), seguida pela doença renal diabética (2,33%), coronariopatias (2,21%), infarto agudo do miocárdio (1,64%) e acidente vascular cerebral (1,59%) (DATASUS, 2013).

Norte

As informações em relação à pacientes com diabetes *mellitus* devidamente notificados e moradores da região Norte, de acordo com o DATASUS (2013), informam que existem 15.564 pacientes com a doença. O maior número dessas pessoas encontra-se no Pará, onde 5.725 pessoas foram notificadas com a doença.

Dos pacientes diabéticos da região Norte, 6.788 (43,6%) correspondem ao sexo masculino e 8.776 (56,4%) ao sexo feminino. A faixa etária mais acometida é entre os 50 e 54 anos de idade com 2.790 (17,92%), seguida da população entre 55 e 59 anos com 2.681 casos (17,22%). Os fatores de risco mais comuns relacionados à doença nessa região são: sedentarismo e sobrepeso, presentes em 25,06% e 16,15% dos pacientes, respectivamente. Esse padrão também se repete em todos os estados da região. Entre as complicações mais comuns destacam-se: o IAM, as coronariopatias, AVE, amputações, pé diabético e doença renal (é a mais prevalente com 824 pacientes, ou seja, 5,29%), seguida de pé diabético 512 pacientes (3,29%). A doença renal foi a complicação mais comum em todos os estados da região, seguido do pé diabético e do AVE (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado de Rondônia foram contabilizados 1.449 pacientes notificados com DM. Desses, 666 pacientes (45,96%) são do sexo feminino e 783 (54,03%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 50 e 54 anos com 199 pacientes (13,7%), seguida da faixa etária entre 55 e59 anos com 192 pacientes (13,2%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (28,16%), seguido de sobrepeso (20,63%) e tabagismo (13,11%). As complicações mais comuns do estado são a doença renal (6,63%), o pé diabético (3,52%), o IAM (3,52%) e outras coronariopatias (3,04%) (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado do Acre foram contabilizados 579 pacientes notificados com DM. Desses, 293 pacientes (50,6%) são do sexo feminino e 286 (49,3%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 45 e 49 anos com 70 pacientes (12,9%), seguida da faixa etária entre 55 e 59 anos com 58 pacientes (10,01%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (34,8%), seguido do tabagismo (20,55%) e sobrepeso (19,9%). As complicações mais comuns do estado são a doença renal (11,4%), o AVE (3,97%) e o IAM (2,59%). Nessa região, o estado do Amazonas contabilizou 5.394 pacientes, perdendo apenas para o estado do Pará no que diz respeito à prevalência da doença. Desses, 3.078 são mulheres (57,06%) e 2.316 são homens

(42,94%). A maioria dos indivíduos notificados possuem entre 55 e 59 anos de idade (13,92%), com uma diferença pequena para o grupo entre 50 e 54 anos (13,6%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (16,48%), seguido do sobrepeso (9,16%) e tabagismo (6,25%). A doença renal é a complicação mais vista, computando 137 casos (2,54%) e em segundo lugar, encontra-se pé diabético com 98 casos (1,82%) (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado de Roraima foram contabilizados 388 pacientes notificados com DM. Desses, 230 pacientes (59,27%) são do sexo feminino e 158 (40,73%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 50 e 54 anos de idade com 61 pacientes (15,72%), seguido da faixa etária entre 45 e 49 e 55 e 59 anos, totalizando 59 pacientes (15,20%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (28,87%), seguido do sobrepeso (22,16%) e do tabagismo (14,43%). As complicações mais comuns são a doença renal com 31 casos (7,99%) e em segundo lugar encontra-se o pé diabético com 19 casos (4,9%) (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado do Tocantins foram contabilizados 1.645 pacientes notificados com DM. Desses, 842 pacientes (51,18%) são do sexo feminino e 803 (48,82%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 55 e 59 anos de idade com 203 pacientes (13,53%), seguido da faixa etária entre 50 e 54 anos com 189 pacientes (12,38%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (29,30%), seguido do sobrepeso (20,36%) e do tabagismo (19,82%). As complicações mais comuns são a doença renal com 129 casos (7,84%) e em segundo lugar, encontra-se o pé diabético com 65 casos (3,95%) (DATASUS, 2013).

Em relação ao estado do Amapá foram contabilizados 384 pacientes notificados com DM. Desses, 221 pacientes (57,55%) são do sexo feminino e 163 (42,45%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 50 e 54 anos de idade com 775 pacientes (13,53%), seguido da faixa etária entre 55 e 59 anos com 709 pacientes (12,38%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (33,07%), seguido do sobrepeso (25,26%) e do tabagismo (19,79%). As complicações mais comuns são a doença renal com 23 casos (5,99%) e em segundo lugar, encontra-se o AVE com 16 casos (4,17%) (DATASUS, 2013).

E por fim, no estado do Pará foram contabilizados 5.725 pacientes notificados com DM, sendo o estado com maior prevalência. Desses, 3.329 pacientes (58,14%) são do sexo feminino e 2.396 (41,85%) do sexo masculino. A doença se concentra na faixa etária entre 50 e 54 anos de idade com 775 pacientes (13,53%), seguido da faixa etária entre 55 e 59 anosa com 709 pacientes (12,38%). Dentre os fatores de risco, o mais significativo é o sedentarismo (28,87%), seguido do sobrepeso (22,16%) e do tabagismo (14,43%). As complicações mais comuns do estado são a doença renal com 342 casos (5,97%) e em segundo lugar, o pé diabético com 245 casos (4,28%) (DATASUS, 2013).

Centro-Oeste

Na região Centro-Oeste, existem 10.697 indivíduos seguramente notificados com a doença, sendo 53,77% do sexo feminino. Os fatores de risco cardiovasculares mais expressivos são o sedentarismo (33,9%) e o sobrepeso (23,7%). A faixa etária mais atingida é entre os 50 e 54 anos

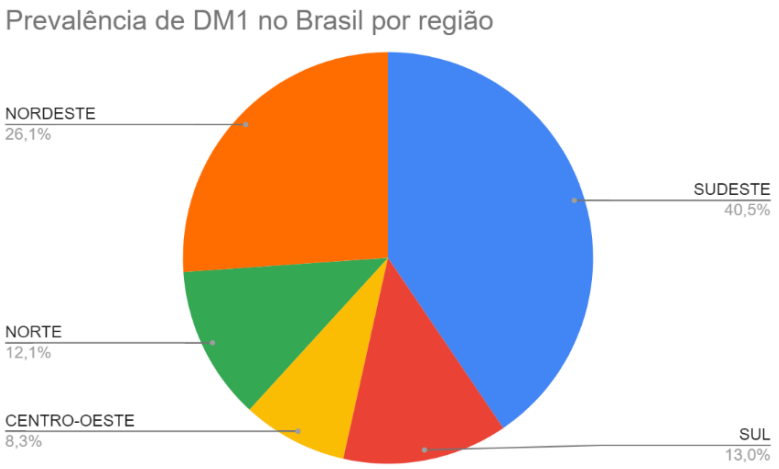
de idade (10,42%). Entre as complicações mais comuns destacam-se: o IAM, as coronariopatias, o AVE, as amputações, o pé diabético e a doença renal (é a mais prevalente com 841 pacientes, ou seja, 7,86%), seguida de outras coronariopatias 754 (7,05%) (DATASUS, 2013).

O estado de Goiás contabilizou 3734 pacientes, perdendo apenas para o estado do Mato Grosso no que diz respeito à prevalência da doença. A maioria dos indivíduos notificados possuem entre 50 a 54 anos de idade (11,08%) com uma diferença pequena para o grupo entre 55 a 59 anos (10,41%). Dentre os fatores de risco cardiovasculares, o mais significativo é o sedentarismo (35,86%), seguido do sobrepeso (24,42%) e do tabagismo (20,94%). A doença renal é a complicação mais vista, computando 365 casos (9,8%) e em segundo lugar encontra-se pé diabético com 209 casos (5,62%) (DATASUS, 2013).

O Mato Grosso possui 3489 portadores notificados da doença. Do total, 12,46% possuem idade entre 50 e 54 anos e 11,40% entre 45 a 49 anos. O sedentarismo (32,33%) e o sobrepeso (26,83%) seguem como os principais fatores de risco cardiovasculares (18,40% dos casos). A complicação mais frequente ainda é a doença renal (7,62%), seguida do IAM (3,98%). Por outro lado, o Distrito Federal com um total de 1781 notificados, apresenta 20,60% dos indivíduos na faixa etária até 14 anos de idade. O sedentarismo (36,27%), seguido do sobrepeso (17,63) são os principais fatores de risco cardiovasculares e a doença renal (4,72%) e o IAM (2,70%) correspondem às principais complicações (DATASUS, 2013).

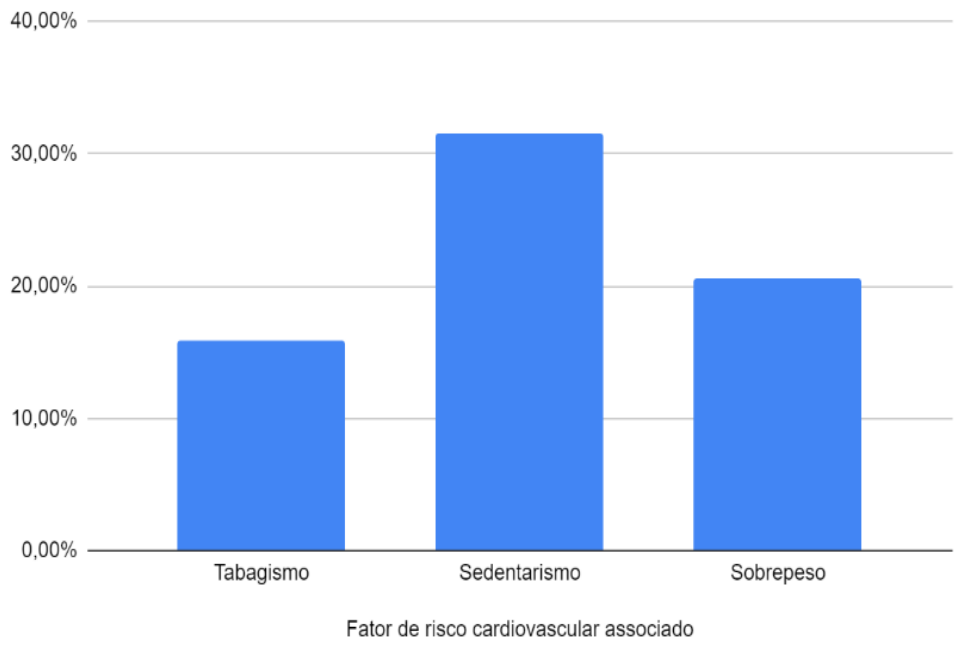
Por fim, o estado do Mato Grosso do Sul contabiliza 1693 indivíduos portadores de DM. A faixa etária mais prevalente está entre 50 a 54 anos de idade (11,69%) com diferença mínima para o segundo lugar, entre 45 a 49 anos (11,51%). O sedentarismo e o sobrepeso são os mais prevalentes (30,30% e 22,03%, respectivamente). Há uma mudança significativa no padrão das complicações comparada às demais regiões, tendo em vista que o IAM (22,03%) é mais prevalente do que as doenças renais diabéticas (7,38%) (DATASUS, 2013).

Gráfico 1. Prevalência do diabetes *mellitus* tipo 1 nas regiões do Brasil de 2002 a 2013.



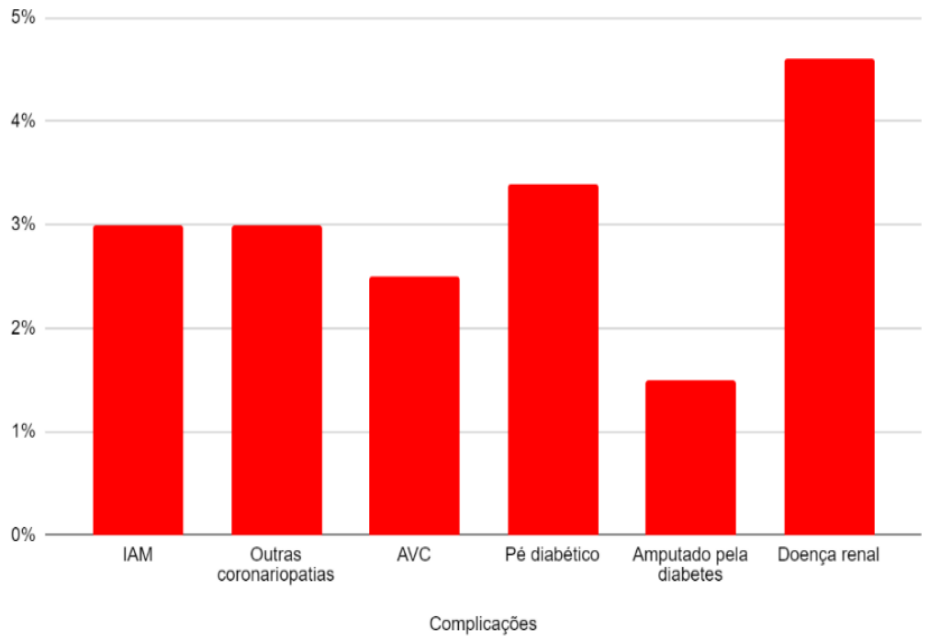
Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 2. Fatores de risco cardiovasculares associados ao diabetes *mellitus* tipo 1 no Brasil de 2002 a 2013.



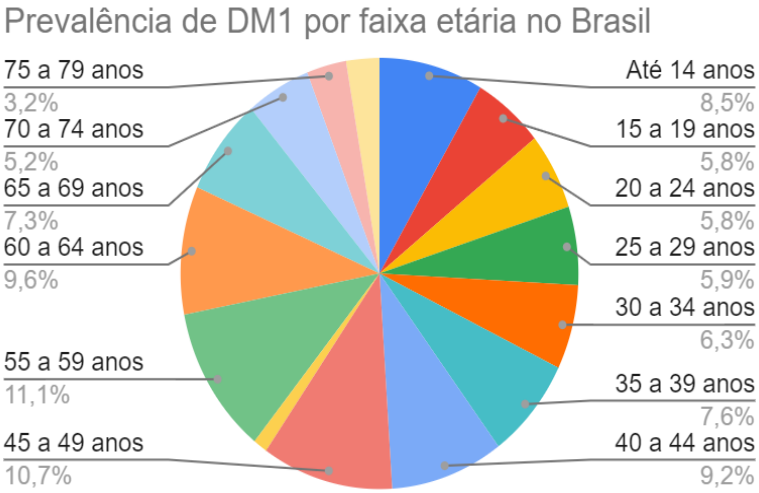
Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 3. Complicações do diabetes *mellitus* tipo 1 no Brasil de 2002 a 2013.



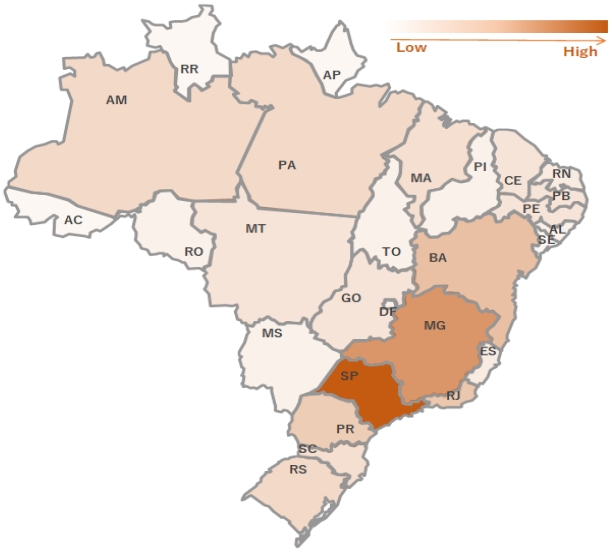
Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 4. Prevalência do diabetes *mellitus* tipo 1 por faixa etária no Brasil de 2002 a 2013.



Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 5. Prevalência do diabetes *mellitus* tipo 1 por unidade federativa (UF).



BRASIL

	UF	DADOS
1	BA	9.597
2	PE	3.937
3	ES	2.790
4	CE	3.657
5	RJ	8.377
6	SE	1.241
7	SP	25.119
8	AC	579
9	MA	5.110
10	RS	5.183
11	PA	5.725
12	GO	3.734
13	RO	1.449
14	MS	1.693
15	SC	4.451
16	RN	2.339
17	PR	7.094
18	DF	1.781
19	MG	16.031
20	PB	3.737
21	TO	1.645
22	AL	1.953
23	AM	5.394
24	PI	2.118
25	MT	3.489
26	AP	384
27	RR	388
TOTAL		128.995

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Dados epidemiológicos do DM 1 no mundo

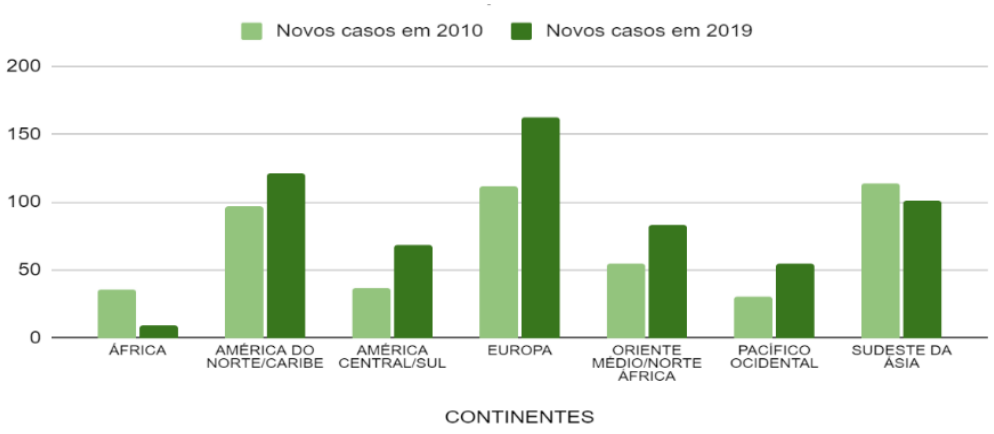
As informações em relação pacientes com diabetes mellitus (DM) devidamente notificadas mundialmente, coletadas através de uma revisão bibliográfica de 193 estudos entre os anos de 1980 e 2019 evidenciou que essa doença possui uma incidência em nível mundial de 15/100.000 habitantes. Em relação à incidência por continente a cada cem mil habitantes, a Ásia e a Europa possuem uma prevalência de quinze, a África de 8 e a América de vinte 20. Em relação à prevalência mundial por dez mil habitantes, o mundo possui aproximadamente dez notificações, a Ásia possui

cerca de sete (6,9), a África possui quatro, a Europa e a América aproximadamente doze (12,2) (MOBASSERI *et al*, 2020).

Em relação ao número de casos a cada mil habitantes na faixa etária de 0 a 14 anos nas regiões mundiais, a África possuía aproximadamente trinta e seis casos notificados em 2010 (35,7) e aproximadamente dez em 2019 (9,4). A América do Norte/Caribe possuía cerca de noventa e sete casos em 2010 (96,7) e cerca de cento e vinte e um em 2019 (121,4). As Américas Central e do Sul possuíam em torno de quarenta (36,9) em 2010 e perto de sessenta e oito (68,4) em 2019. A Europa possuía em 2010 cento e doze casos (112) e em 2019, algo em torno de cento e sessenta e três (162,6). O Oriente Médio, somado ao Norte da África, possuíam cerca de trinta e uma notificações em 2010 (30.5) e cinquenta e quatro em 2019 (54.4). A região do Pacífico Ocidental possuía algo em torno de trinta e um em 2010 (30,5) e cinquenta e cinco em 2019 (54,4). Em relação ao Sudeste da Ásia, possuía aproximadamente cento e quatorze em 2010 (113,5) e cento e dois em 2019 (101,7) (IDF, 2019).

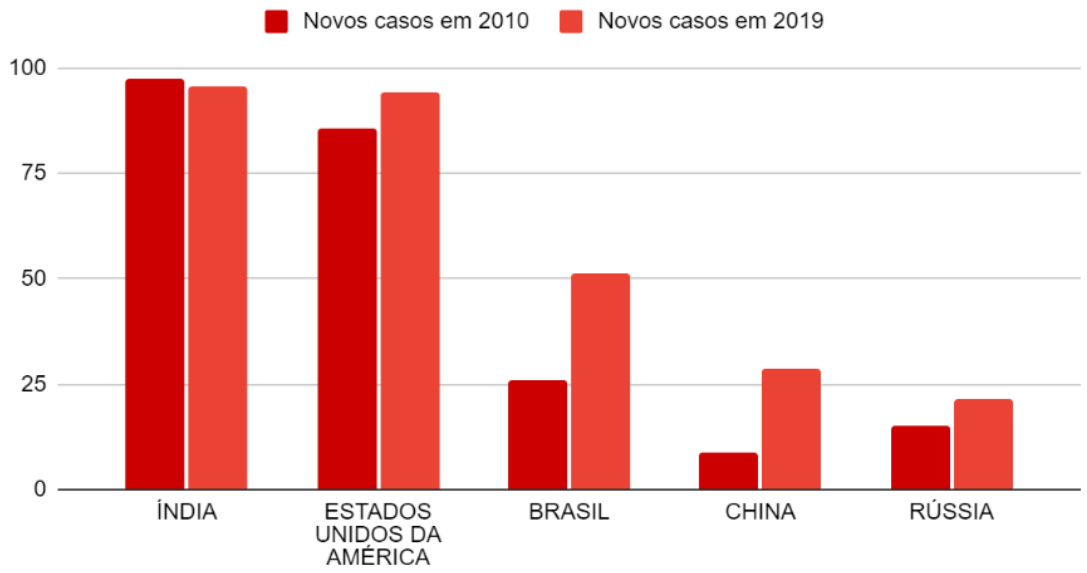
Em relação aos cinco países mais prevalentes em número de casos a cada mil habitantes na faixa etária de 0 a 14 anos, a Índia possuía aproximadamente noventa e oito (97,6) casos em 2010 e, em 2019, cerca de noventa e seis (95,6). Os Estados Unidos da América (EUA) possuíam em 2010 a faixa de oitenta e seis (85,8) casos e, em 2019 noventa e quatro (94,2). O Brasil possuía em 2010, vinte e seis (26) notificações e em 2019 cerca de cinquenta e dois (51,5) casos notificados. A China possuía nove (8,9) em 2010 e em 2019, a prevalência passou a ser próxima a dezenove (18,7). A Rússia notificou aproximadamente quinze (15,3) casos em 2010 e vinte e dois (21,6) em 2019 (IDF, 2019).

Gráfico 6. Novos casos de diaetes *mellitus* tipo 1 em pacientes de 0 a 14 anos em 2010 e 2019, a cada 1.000 habitantes por continentes.



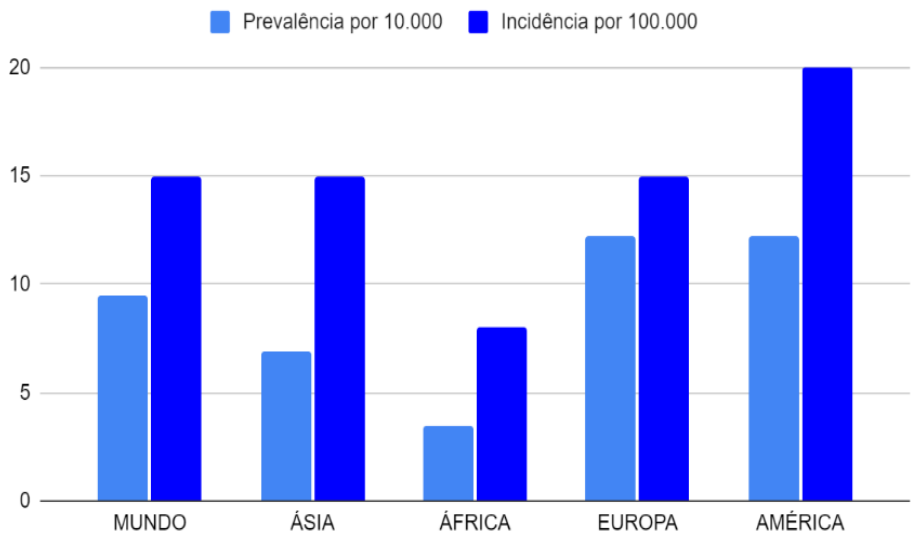
Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 7. Novos casos de diabetes *mellitus* em pacientes de 0 a 14 anos em 2010 e 2019, a cada 1.000 habitantes nos países com maior incidência.



Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Gráfico 8. Prevalencia de diabetes *mellitus* por 10.000 e de sua incidencia por 100.000 nos anos de 1980 a 2019.



Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS/TABNET. Acesso em 2020.

Brasil

Após a realização da coleta dos dados epidemiológicos relacionados ao DM 1 no Brasil, percebeu-se que o Sudeste aparece como a região de maior prevalência da comorbidade, seguida das regiões Nordeste, Sul, Norte e Centro- Oeste, respectivamente. Dessa maneira, evidencia-se uma relação direta da prevalência de DM 1 com a quantidade populacional de cada região, ou seja, espera-se um maior número de diagnósticos naquelas mais populosas. Vale ressaltar que o maior desenvolvimento do Sudeste associado aos mais acentuados investimentos relacionados ao diagnóstico do DM 1 nessa região contribuem para tal situação epidemiológica.

Em relação ao gênero, os dados coletados mostraram uma maior prevalência de DM 1 no sexo feminino, com 55,6% dos casos, em comparação ao sexo masculino que apresentou 44,4% dos casos notificados no Brasil. Estes dados corroboram com a descrição de maior prevalência do DM 1 no sexo feminino comparado ao sexo masculino, sendo constatada a hipótese de alguns estudos, que esta diferença decorre da ação pró-inflamatória do estrogênio em contraposição à ação anti-inflamatória da testosterona. Este resultado pode ser justificado pela cultura de autocuidado e maior frequência das mulheres às consultas médicas, especialmente às preventivas que possibilitam o rastreio (WILLIAMS *et al.*, 2019).

Mundo

Portadores de diabetes *mellitus* apresentam maior risco de morbimortalidade do que a população em geral e, infelizmente, a prevalência global do diabetes tipo 1 tem aumentado nas últimas décadas com uma incidência variando entre 1.2 a 3.5 (dependendo da região geográfica) de indivíduos afetados por 1000 pessoas com menos de 20 anos de idade (IDF, 2019).

A genética para a doença é multifatorial e inclui os efeitos de muitos genes que interagem com muitos agentes ambientais, ainda desconhecidos. Apesar das poucas informações a respeito do envolvimento de múltiplos fatores na fisiopatogenia da doença, dados apontam que a incidência do DM tipo 1 é maior em caucasianos em comparação aos negros e asiáticos e, mais prevalente nos climas do Norte do que do Sul, principalmente quando se trata das regiões do norte da Europa. Isso pode ser justificado pela recente descoberta acerca de alguns alelos suspeitos na participação do desenvolvimento do diabetes tipo 1, como por exemplo, o HLA-DQA1*0301 e HLA-DQB1*0302 que estão presentes na população caucasoide (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999).

Vale ressaltar que, as diferenças relacionadas entre os resultados obtidos sobre os continentes e as estatísticas mencionadas anteriormente podem ser devido aos diferentes períodos em que as pesquisas foram realizadas e o novo *status* da população global. Visto que, trata-se de uma revisão bibliográfica de 193 estudos entre os anos de 1980 e 2019. Além disso, é importante salientar que ainda existe uma subnotificação e o subdiagnóstico da patologia, principalmente em países subdesenvolvidos, o que pode alterar os resultados comparativos.

Por que o Brasil, EUA e Índia possuem os maiores índices?

Quando se compara os dados dos países, tem-se três das seis maiores populações com maior prevalência de diabéticos. Porém, dentre os dez países com maior taxa de notificação de diabéticos, apenas os EUA é considerado um país desenvolvido. Entretanto, olhando as notificações no país americano, vê-se uma maior incidência nos estados do Sul, região considerada mais pobre e com menos acesso à educação. Um fator presente em todos os estudos mostrou a alta prevalência do DM 1 em crianças e jovens adultos. Isso leva a refletir sobre como o sedentarismo e a alimentação predominantemente em *fast-foods* (comuns em pacientes com DM 2), começam a fazer parte dos fatores desencadeantes do DM1 em crianças e jovens adultos (VIRMANI, 2019).

Apesar de não existirem tantos estudos precisos relacionados à epidemiologia do diabetes *mellitus* tipo 1, é possível estabelecer um paralelo entre os padrões de incidência no Brasil e no mundo. Notoriamente, regiões de maior densidade populacional e desenvolvimento tendem a apresentar dados com um número mais elevado de diagnósticos. Por outro lado, localidades com menor padrão estrutural podem possuir perfil de subnotificação. Logo, uma comparação exata torna-se um desafio.

CONCLUSÃO

Deste modo, concluiu-se que os países com maior incidência do DM 1 foram: Estados Unidos da América, Índia, Brasil, China e Rússia. Em relação às regiões brasileiras, a prevalência em ordem crescente foi a Centro-Oeste, Norte, Sul, Nordeste e Sudeste. Levando em conta os dados de diagnósticos por 100 mil habitantes, a América é elencada como o continente com maior incidência da doença, seguida pela Europa e Ásia (que possuem números semelhantes e representam a média mundial) e a África, respectivamente. Tratando-se de idade e gênero, as faixas etárias pediátricas e da adolescência estão em destaque e concentram a maior parte dos diagnósticos. A incidência entre homens e mulheres mostrou-se equivalente, não sendo, portanto, um critério.

O estilo de vida cada vez mais associado ao sedentarismo e ao consumo de uma dieta baseada em alimentos processados e industrializados, especialmente em grandes metrópoles, corroboram para a prevalência da patologia em questão. Consequentemente, o sedentarismo e o sobrepeso figuram como os principais fatores de risco na maioria das análises, independentemente de qual seja a população adscrita.

Assim, é importante que o profissional de saúde saiba identificar esses fatores relacionados à ocorrência do DM 1, de modo a facilitar a realização de um diagnóstico precoce. Com o início de um tratamento em fases iniciais da doença, as complicações oriundas tendem a acontecer em menor escala. Dentre esses possíveis acometimentos, os dados coletados expõem que os mais comuns são aqueles relacionados à função renal e às cardiopatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care, v. 43, sup. 1, p. 14-31, Jan. 2020. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf . Acesso em: 22 de dezembro de 2020.

BALDA, C.A.; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. São Paulo, Rev. Assoc. Med. Bras, v. 45, n. 2, 175-80, abr./jun. 1999.

DATASUS. Informações de Saúde: Epidemiológicas e Morbidade. 2013. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/menu_tabnet_php.htm# . Acesso em: 15 de dezembro de 2020.

IDF. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 2019. 9ª edição. Disponível em: https://diabetesatlas.org/data/en/world/ . Acesso em: 17 de dezembro de 2020.

MOBASSERI, M.; *et al*. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. Health Promot Perspect, v. 10, n. 2, p. 98-115. 2020.

VIRMANI, A. Type 1 Diabetes in India: the numbers show the way ahead. Indian Pediatr, v. 56, n. 3, p. 189-190, Mar. 2019.

WILLIAMS, J.M.; *et al*. Sex Differences in autoimmune type-1 diabetes. sex differences in cardiovascular physiology and pathophysiology. Elsevier, v. 1, n. XX, p. 239–249, Apr. 2019.

A SÍNDROME AUTOIMUNE DA INSULINA E SUAS IMPLICAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

AUTORES

JOSÉ REINALDO CORRÊA ROVEDA[1]
DHENER GONZAGA ABADE[1]
ANDRÉ MOURÃO COSTA LIMA[1]
LARISSA VERÇOSA TRAMONTINA[1]
PEDRO ANTÔNIO OLIVEIRA AQUINO GUSMÃO[1]
JOÃO VICTOR COTA POSTALI[1]
VICTOR BUCHINI DE FREITAS[1]
RODRIGO TAVARES DE LANNA ROCHA[1]

Palavras-chave: *doença de Hirata; síndrome autoimune da insulina; autoanticorpos anti-insulina.*

INTRODUÇÃO

A doença de Hirata ou Síndrome Autoimune da Insulina (IAS) é caracterizada por um desequilíbrio imunometabólico causado pela produção de autoanticorpos contra a insulina, cursando com hipoglicemia. Pode ser definida como um estado de hipoglicemia por hiperinsulinemia; elevadas titulações de autoanticorpos anti-insulina (IAA); ausência de exposição prévia à insulina exógena; ausência de anormalidade das ilhotas pancreáticas. Associada à síndrome da resistência insulínica do tipo B. A IAS constitui um dos dois tipos de síndromes hipoglicemiantes autoimunes (YUKINA *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; LUPSA *et al.*, 2009). Não é incomum a associação desta síndrome com outras condições autoimunes concomitantes, sendo a doença de Graves uma delas e atualmente muito bem esclarecida. A literatura atual corrobora com a hipótese de que as infecções virais e as drogas, em especial as antitireoidianas, representam gatilhos para manifestação sindrômica, porém sua ocorrência de forma espontânea é comum. Além disso, há importante influência de alelos associados à doença, sendo os principais encontrados nos genes da classe II do sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) (ISMAIL *et al.*, 2016; HIRATA *et al.*, 1974; UCHIGATA *et al.*, 1992).

Epidemiologia

A IAS constitui uma das principais causas de hipoglicemia nos países do Oriente. No Japão, por exemplo, representa a terceira causa mais comum de hipoglicemia, atrás apenas do insulinoma

e das neoplasias extra pancreáticas. A IAS parece afetar ambos os sexos igualmente e, apesar de originalmente descrita em idosos, atualmente se verifica uma variação importante de idade de diagnóstico, sendo mais comum na quarta década de vida entre mulheres e na sétima década de vida entre homens (ISMAIL *et al.;* 2016; WANG *et al.*, 2015; LUPSA *et al.*, 2009; HIRATA *et al.*, 1994, TAKAYAMA-HASUMI *et al.*, 1990).

Devido à baixa prevalência no Ocidente, o diagnóstico é postergado à custa de propedêuticas dispendiosas para os pacientes, tanto do ponto de vista psicossocial quanto econômico. Nesse contexto de dificuldade diagnóstica, sua prevalência é motivo de debates e tende a ser considerada subestimada. Não obstante, associado ao maior conhecimento da doença e ao aumento do uso de drogas associadas ao desencadeamento da síndrome, sua incidência vem aumentando no hemisfério ocidental. Nesse cenário, a IAS se mostra cada vez mais importante frente aos diagnósticos diferenciais de síndromes hipoglicêmicas (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; LUPSA *et al.*, 2009). Ademais, é importante destacar que mais da metade dos pacientes caucasianos com IAS, apresenta em sua história pregressa, doenças de cunho autoimune ou hematológicas (MOREIRA *et al.*, 1984), o que torna essencial uma avaliação integral do paciente.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi o de revisar os aspectos imunológicos da IAS e correlacionar com seus impactos endocrinológicos, a fim de possibilitar um melhor manejo do paciente frente a um raro distúrbio.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura realizada no período de 01/01/2021 a 15/01/2021. A busca por referencial teórico ocorreu no banco de dados: *PubMed, UpToDate e SciELO*, utilizando os descritores: *insulin autoimmune syndrome; Hirata's disease*; síndrome autoimune da insulina; doença de Hirata. Os trabalhos foram selecionados pelo título, sendo incluídos os que correlacionaram os mecanismos imunológicos com os achados metabólicos. Não foi feita revisão sistemática. Critério de exclusão: relatos de casos, resultando em 44 artigos que foram submetidos à análise criteriosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e discutidos em sua plausibilidade fisiopatológica e adequação à realidade médica brasileira.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A IAS é uma condição rara, caracterizada por episódios espontâneos de hipoglicemia hiperinsulinêmica, devido a presença de altas concentrações séricas de autoanticorpos anti-insulina. A IAS é um dos dois tipos de hipoglicemia autoimune. Sendo o outro a resistência à insulina tipo B, secundária à presença de autoanticorpos contra o receptor de insulina. A etiopatogênese da IAS não é completamente compreendida. A teoria mais amplamente aceita é de que a doença resulte de uma interação entre predisposição genética e gatilhos ambientais (CENSI *et al.*, 2018; ISMAIL *et al.*, 2016; LUPSA *et al.*, 2009; DE PIRRO *et al.*, 1984).

Os determinantes imunogenéticos da síndrome foram identificados nos genes do sistema do antígeno leucocitário humano classe 2 (HLA): a doença se associou fortemente com o (HLA)-DR4; DRB1*0406 (nucleotídeo serina na posição 36); DRB1*0403; DRB1*0407. A incidência de IAS induzida por metimazol é particularmente alta no Japão quando comparada a outros países; todos os pacientes que desenvolveram a síndrome após a exposição ao fármaco eram portadores do alelo DRB1*0106. Entretanto, trabalhos mais recentes descrevendo relatos de caso fora da Ásia não confirmaram de maneira uniforme, a associação da IAS com os imunodeterminantes supracitados, o que sugere que o espectro genético da síndrome possa ser mais amplo (REIS *et al.*, 2018*;* ALVES *et al.*, 2013; UCHIGATA *et al.*, 2000, 1995).

Vários gatilhos já foram descritos como indutores do desenvolvimento da síndrome em pacientes predispostos. Destaca-se, em ordem de importância, medicamentos, vírus e doenças hematológicas. Vale ressaltar que, muitas das drogas descritas como potenciais gatilhos foram descritas em apenas um trabalho. Até o momento, metimazol e ácido alfa-lipoico são as únicas medicações cuja exposição foi associada ao desenvolvimento da IAS (CAPPELLANI *et al*., 2018; ZHANG; ZHAO, 2014; GULLO *et al.*, 2014; FURUKAWA *et al*., 2007; UCHIGATA *et al*., 2007; BASU *et al*., 2005; HIRATA *et al.*, 1983, 1974).

As medicações associadas à IAS são, em sua maioria, compostos redutores e de sulfidrila, fornecendo uma pista em relação à patogênese da doença. Propõe-se que o mecanismo responsável seja que estas drogas se ligariam e, em seguida, romperiam as ligações sulfidrila entre as cadeias A e B da insulina, levando à uma alteração conformacional na estrutura molecular da insulina endógena, tornando-a mais imunogênica (HATTORI *et al.*, 2014).

Diversas infecções virais já foram relatadas como gatilhos: sarampo, rubéola, caxumba, varicela zoster, coxsackie B e hepatite C. Acredita-se que a infecção viral atue como um superantígeno, desencadeando a produção dos autoanticorpos causadores da síndrome. A associação com condições hematológicas, como mieloma múltiplo e gamopatia monoclonal de significado indeterminado, já foi descrita em caucasianos (CHURCH *et al.*, 2017; MOREIRA *et al.*, 1984).

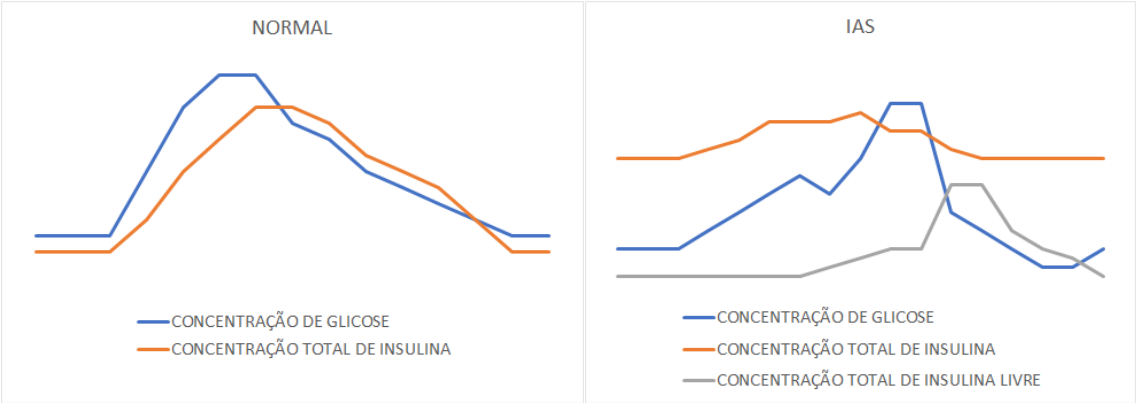
O marco da IAS é o aparecimento de anticorpos anti-insulina circulantes. Os autoanticorpos são imunoglobulinas, mais comumente da classe IgG, direcionadas à molécula endógena de insulina. Devido à sua alta capacidade de ligação, os IAA são capazes de se complexar a várias moléculas de insulina, resultando na formação de grandes complexos antígeno-anticorpo. Por outro lado, a baixa afinidade pela insulina é responsável por uma taxa significativa de dissociação espontânea, o que eleva inapropriadamente as concentrações de insulina dissociada, sua forma ativa. Esta dissociação espontânea é a responsável pelos episódios de hipoglicemia. A alta capacidade de ligação e a baixa afinidade são as características essenciais dos autoanticorpos anti-insulina capazes de deflagrar a síndrome (EGUCHI *et al.*, 1985).

O quadro clínico da doença resulta de um desequilíbrio entre a glicemia e os níveis de insulina livre circulante. A hipoglicemia associada à IAS geralmente se desenvolve em 3 a 4 horas após as refeições, seguindo uma hiperglicemia inicial pós prandial. No período pós-prandial, há um estímulo à produção de insulina, um hormônio hipoglicemiante produzido pelas células beta-pancreáticas. Os IAA se ligam à insulina recém secretada, o que leva a uma redução da atividade biológica do hormônio e a um aumento inicial dos níveis de glicose. Como há uma redução dos

níveis circulantes de insulina livre, este evento resulta em um prolongamento da liberação insulínica. Passadas 3 a 5 horas da refeição, o complexo formado se dissocia, acarretando a liberação de uma quantidade considerável de insulina livre, a responsável pela hipoglicemia. Testes laboratoriais performados no período mais crítico de hipoglicemia revelaram níveis extremamente elevados de insulina, peptídeo-C e pró-insulina (ARZAMENDI *et al.*, 2014; MALEK *et al.*, 2010; REDMON; NUTTALL, 1999). A maioria dos pacientes apresentam hipoglicemia pós prandial, o que é consistente com o mecanismo fisiopatológico descrito na seção. No entanto, há relatos de pacientes apresentando hipoglicemia em jejum ou até episódios imprevisíveis de hipoglicemia (LUPSA *et al.*, 2009).

A Figura 1 representa a curva de resposta insulínica em relação aos níveis glicêmicos. Sendo importante destacar que, o paciente portador de IAS apresenta distúrbios na fração livre da insulina.

Figura 1. Concentrações de glicose e insulina na síndrome autoimune da insulina.



Fonte: Adaptado de Cappellani *et al*., (2018). **Legenda:** gráficos representando as alterações referentes ao mecanismo glicêmico e resposta insulínica.

Apresentação clínica

As manifestações clínicas da IAS variam amplamente em termos de severidade, duração e taxas de remissão. A síndrome hipoglicêmica predominante do quadro, apresenta por característica, sintomatologia inespecífica com manifestações autonômicas tais como: tremores, palpitações, ansiedade ou excitação (devido estimulação adrenérgica), sudorese, fome e parestesias (pela ação colinérgica). Sintomas neuroglicopênicos como: queda do nível de consciência, confusão, amnésia, tontura, fraqueza e sonolência (YUAN *et al*., 2019; ISMAIL *et al.*, 2016; MARTENS; TITS, 2014; TOWLER *et al.*, 1993; HEPBURN *et al*., 1991).

Destaca-se que o nível de glicemia em que este paciente apresenta sintomas pode ser inferior ao considerado como valor de referência (55 mg/dl), devido ao histórico de hipoglicemias se comparado aos pacientes saudáveis. A hipoglicemia induzida pela IAS é usualmente leve, embora haja relatos de casos com manifestações severas, inclusive com convulsões e coma (CENSI *et al.*,

2018; ZHANG; ZHAO, 2014; CRYER *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2005; VOGESER *et al.*, 2001; BURCH *et al.*, 1992).

É relatado aumento no peso corporal, sobretudo naqueles pacientes que apresentam uma IAS diagnosticada tardiamente. Não se sabe se a causa desse fenômeno é devido a um aumento da ingestão alimentar como um mecanismo corretivo contra a hipoglicemia ou pelo efeito anabólico exercido pela hiperinsulinemia. Pacientes que apresentam a IAS como uma manifestação de um contexto autoimune mais amplo, a hipoglicemia pode preceder, acompanhar ou seguir outras manifestações autoimunes, envolvendo outras glândulas endócrinas ou outros órgãos e sistemas (REIS *et al.*, 2018; BETTERLE; ZANCHETA, 2003).

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de IAS deve ser levantada em todos os pacientes com hipoglicemia. Para isso, a hipoglicemia deve confirmada pelo exame de jejum prolongado de até 72 horas com medidas seriadas da glicose plasmática ou pela tríade de Whipple, definida pela presença de sinais e sintomas de hipoglicemia com redução do nível glicêmico para menos que 70 mg/dl e melhora dos sintomas após a ingestão de glicose. Devido a presença de diferentes padrões de resposta à ingestão de glicose, o teste de tolerância oral à glicose não é utilizado para diagnóstico dessa síndrome (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018).

Seguindo a propedêutica, os níveis de insulina, peptídeo-C e pró-insulina devem ser avaliados. Em pacientes normais, níveis plasmáticos de glicose abaixo de 55 mg/dl promovem a redução dos níveis plasmáticos de insulina [< 3 U/ml]; peptídeo-C [< 0,6 ng/ml]; e proinsulina [< 5 pmol/l]. No estado hipoglicêmico hiperinsulinêmico estabelecido, as dosagens dos últimos dois apresentam importância para estabelecimento de diagnóstico diferencial com a introdução de insulina exógena, pois nessas condições, é esperada a diminuição dos níveis de peptídeo-C e proinsulina. Na IAS os valores de peptídeo-C e proinsulina usualmente são encontrados aumentados ou dentro dos valores de referência. No entanto, essas ferramentas não permitem a diferenciação entre IAS e outras formas de hipoglicemia, como no caso do uso de hipoglicemiantes orais e, para isso, pode-se medir a presença sanguínea dessas drogas (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018).

Ainda que, o aumento da insulina sérica seja mandatório em pacientes com IAS, os valores obtidos no seu precursor podem se apresentar sem alterações, devido ao mecanismo fisiopatológico apresentado pelo IAA. Nos casos em que o IAA se liga à proinsulina, ocorrerá um aumento da sua meia vida, logo os valores plasmáticos estarão aumentados (ISMAIL *et al.*, 2008). Além disso, em dosagens realizadas por imunoensaios, o anticorpo envolvido pode apresentar-se como um dificultador da análise, interferindo na mensuração do pró-hormônio. A dosagem de IAA é mandatória para o diagnóstico de IAS. No entanto, esse é um exame pouco disponível e a maior parte dos disponíveis no mercado é capaz de medir apenas a classe IgG do IAA, podendo resultar em falso-negativo naqueles raros pacientes com predomínio da fração IgA ou IgM (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; ISMAIL *et al.*, 2008).

Outro teste disponível é o de precipitação com polietilenoglicol (PEG) seguida por avaliação da insulina no sobrenadante, estando os níveis de insulina mais baixos nos pacientes com IAS em comparação com indivíduos saudáveis. Esse teste pode identificar IAA de qualquer classe, sendo uma alternativa à dosagem de IAA (CAPPELLANI *et al.*, 2020).

Em condições fisiológicas, as células β-pancreáticas secretam insulina e proinsulina, porém a metabolização destes compostos ocorre em tempos distintos. Enquanto a insulina apresenta rápida metabolização hepática, em torno de 5 minutos, a proinsulina apresenta depuração renal posterior, em torno 30 minutos. Esta diferença de metabolização promove uma razão entre insulina e peptídeo-C < 1. Na IAS, devido ao aumento do tempo de meia vida da insulina ocorre uma inversão desta razão, o que torna > 1 (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; LEBOWITZ; BLUMENTHAL, 1993).

É importante ressaltar que a propedêutica laboratorial é importante, porém o diagnóstico tem como um dos seus pilares, a coleta de informações referentes ao passado familiar e pessoal de doenças autoimunes; presença de gatilhos para a sintomatologia; infecções virais e medicamentos como antitireoidianos, além de ser necessário caracterizar os episódios de hipoglicemia. Exames de imagem não apresentam alterações, mas podem ser solicitados com cautela para a realização de diagnóstico diferencial com outras condições como a presença de insulinoma junto à avaliação do IAS sérico. Alguns autores recomendam a realização de exames para a detecção de demais doenças autoimunes, mas não há concordância quanto ao custo-benefício dessa ação (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; LECHNER *et al.*, 2015).

Tratamento

Devido ao curso autolimitado, usualmente a sintomatologia regressa com 3 a 6 meses após a retirada do "gatilho", o tratamento principal se baseia na retirada desse fator precipitante da IAS. Orientações dietéticas como diminuir os espaços entre as refeições, sendo estas menos copiosas e com menor proporção de carboidratos para reduzir a liberação de insulina pós-prandial geram bons resultados em casos leves. Em estudos japoneses o uso de amido de milho se apresentou benéfico por reduzir o pico insulínico pós-prandial, devido à dificuldade deste polímero de ser absorvido pelo trato gastrointestinal. Consequentemente, torna-se mais fácil obter os níveis plasmáticos de glicose estáveis. Aparelhos de mensuração contínua da glicose plasmática devem ser discutidos na monitorização e no acompanhamento desses pacientes (CAPPELLANI *et al.*, 2020; CENSI *et al.*, 2018; LECHNER *et al.*, 2015; DONEGAN; VELLA, 2013).

Existem poucas evidências a respeito do tratamento farmacológico da IAS, suas indicações e regimes. Além disso, ainda não se sabe quais pacientes se beneficiariam mais dessa abordagem ou se as drogas podem ser evitadas, devido à alta taxa de remissão sem tratamento. Em casos de pacientes que evoluem com síndrome hipoglicêmica severa, torna-se importante a mensuração contínua dos níveis de glicose com o objetivo de intervir precocemente em casos de queda dos níveis plasmáticos. Pode ser necessário tratar esses pacientes com glicose intravenosa nos episódios graves de hipoglicemia e pode ser associado inibidor da alfa glicosidase contínuo para retardar o pico

insulínico, porém os efeitos gastrointestinais (flatulência e diarreia) são fatores para o abandono terapêutico (YUKINA *et al.*, 2020; CAPPELLANI *et al.*, 2020; GÜEMES *et al*., 2016).

Por ser uma doença autoimune, o uso de corticoesteroides em doses altas pode ser uma alternativa para casos de IAS refratárias ao tratamento clínico. Em casos de não resposta aos corticoesteroides, pode ser utilizado o rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20, devido à sua capacidade de suprimir a IAS em torno de 40% nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. A plasmaferese pode ser uma opção para casos graves na tentativa de diminuir os níveis de IAA (CAPPELLANI *et al*., 2020; CENSI *et al*., 2018; GÜEMES *et al*., 2016; TOWLER *et al*., 1993).

CONCLUSÃO

A síndrome hipoglicêmica ocasionada pela Síndrome Autoimune da Insulina, ainda que rara nos países ocidentais, não pode ser negligenciada no raciocínio de diagnóstico diferencial para as hipoglicemias. A simples suspeita da doença em pacientes com episódios de hipoglicemia, seguida da mensuração dos anticorpos anti-insulina, pode reduzir os gastos dos sistemas de saúde com exames complementares complexos e custosos para esses casos. A associação com outras doenças autoimunes reitera a necessidade de uma história clínica bem colhida para um manejo adequado dos distúrbios endocrinológicos. Vale lembrar que, seja por um maior conhecimento da doença, seja pelo aumento do uso de substâncias “gatilho”, essa condição tem se tornado cada vez mais frequente na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C.; *et al*. A novel atypical presentation of insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in a child. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, v. 26, n. 11-12, p. 1163-1166, 2013.

ARZAMENDI, A.E.; *et al.* Pseudoinsulinoma in a white man with autoimmune hypoglycemia due to anti-insulin antibodies: value of the free C-Peptide assay. American journal of clinical pathology, v. 142, n. 5, p. 689-693, 2014.

BASU, A.; *et al*. Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients. Endocrine Practice, v. 11, n. 2, p. 97-103, 2005.

BETTERLE, C.; ZANCHETTA, R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed, v. 74, n. 1, p. 9-33, 2003.

BURCH, H.B.; *et al*. Reactive hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome: case report and literature review. The American journal of medicine, v. 92, n. 6, p. 681-685, 1992.

CAPPELLANI, D.; *et al*. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports, v. 2018, n. 1, 2018.

CAPPELLANI, D.; *et al*. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): a comprehensive review fifty years after its first description. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, v. 13, p. 963, 2020.

CENSI, S.; *et al.* Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. Annals of translational medicine, v. 6, n. 17, 2018.

CHURCH, D.; *et al*. Diagnosis of insulin autoimmune syndrome using polyethylene glycol precipitation and gel filtration chromatography with ex vivo insulin exchange. Clinical endocrinology, v. 86, n. 3, p. 347-353, 2017.

CRYER, P.E.; *et al*. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. The Journal of clinical investigation, v. 117, n. 4, p. 868-870, 2007.

DE PIRRO, R.; *et al*. Characterization of the serum from a patient with insulin resistance and hypoglycemia: evidence for multiple populations of insulin receptor antibodies with different receptor binding and insulin-mimicking activities. Diabetes, v. 33, n. 3, p. 301-304, 1984.

DONEGAN, D.M.; VELLA, A. 69-year-old man with recurrent episodes of confusion and diaphoresis. In: Mayo clinic proceedings. Elsevier, 2013. p. 410-413.

EGUCHI, Y. Scatchard analysis of insulin autoantibodies in the insulin autoimmune syndrome. J Tokyo Wom Med Coll, v. 59, p. 1296-1305, 1989.

FURUKAWA, N.; *et al.* Possible relevance of alpha lipoic acid contained in a health supplement in a case of insulin autoimmune syndrome. Diabetes research and clinical practice, v. 75, n. 3, p. 366-367, 2007.

GÜEMES, M.; *et al*. Idiopathic postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, v. 29, n. 8, p. 915-922, 2016.

GULLO, D.; *et al*. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking α-lipoic acid. Clinical endocrinology, v. 81, n. 2, p. 204-209, 2014.

HATTORI, N.; *et al*. Development of insulin antibodies and changes in titers over a long-term period in patients with type 2 diabetes. Clinica Chimica Acta, v. 433, p. 135-138, 2014.

HEPBURN, D.A.; *et al.* Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM: factor-analysis approach. Diabetes Care, v. 14, n. 11, p. 949-957, 1991.

HIRATA, Y. Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycaemia. The Lancet, v. 322, n. 8357, p. 1037-1038, 1983.

HIRATA, Y.; *et al.* Insulin autoimmune syndrome in Japan. Diabetes research and clinical practice, v. 24, p. S153-S157, 1994.

HIRATA, Y.; *et al.* Spontaneous hypoglycemia with insulin autoimmunity in Graves' disease. Annals of internal medicine, v. 81, n. 2, p. 214-218, 1974.

ISMAIL, A.A.A. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), v. 54, n. 11, p. 1715-1724, 2016.

LEBOWITZ, M.R.; BLUMENTHAL, S.A. The molar ratio of insulin to C-peptide: an aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. Archives of internal medicine, v. 153, n. 5, p. 650-655, 1993.

LECHNER, K.; *et al.* Hydrothermally modified slow release corn starch: a potential new therapeutic option for treating hypoglycemia in autoimmune hypoglycemia (Hirata's disease). European journal of clinical nutrition, v. 69, n. 12, p. 1369-1370, 2015.

LUPSA, B.C.; *et al.* Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine, v. 88, n. 3, p. 141-153, 2009.

MA, W.Y.; *et al.* Severe hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome. Journal of the Chinese Medical Association, v. 68, n. 2, p. 82-86, 2005.

MALEK, R.; *et al.* Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 95, n. 8, p. 3641-3647, 2010.

MARTENS, P.; TITS, J..O. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. European journal of internal medicine, v. 25, n. 5, p. 415-421, 2014.

MOREIRA, R.O.; *et al.* Insulin autoimmune syndrome: case report. Sao Paulo Medical Journal, v. 122, n. 4, p. 178-180, 2004.

REDMON, J.B.; NUTTALL, F.Q. Autoimmune hypoglycemia. Endocrinology and metabolism clinics of North America, v. 28, n. 3, p. 603-618, 1999.

REIS, M.Z.R.; *et al.* Insulin autoimmune syndrome in an occidental woman: a case report and literature review. Archives of endocrinology and metabolism, v. 62, n. 5, p. 566-570, 2018.

TAKAYAMA, H.S.; *et al.* Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. Diabetes research and clinical practice, v. 10, n. 3, p. 211-214, 1990.

TOWLER, D.A.; *et al.* Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. Diabetes, v. 42, n. 12, p. 1791-1798, 1993.

UCHIGATA, Y.; *et al.* Differential immunogenetic determinants of polyclonal insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) and monoclonal insulin autoimmune syndrome. Diabetes, v. 44, n. 10, p. 1227-1232, 1995.

UCHIGATA, Y.; *et al*. HLA-DR4 genotype and insulin-processing in insulin autoimmune syndrome. The Lancet, v. 340, n. 8833, p. 1467, 1992b.

UCHIGATA, Y.; *et al*. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. The Lancet, v. 339, n. 8790, p. 393-394, 1992a.

UCHIGATA, Y.; *et al*. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. Human immunology, v. 61, n. 2, p. 154-157, 2000.

UCHIGATA, Y. The novel agent, alpha lipoic acid, can cause the development of insulin autoimmune syndrome. Internal medicine, v. 46, n. 17, p. 1321-1322, 2007.

VOGESER, M.; *et al*. Autoimmune hypoglycemia presenting as seizure one week after surgery. Clinical chemistry, v. 47, n. 4, p. 795-796, 2001.

WANG, Y.L.; *et al*. Insulin autoimmune syndrome: 73 cases of clinical analysis. Chinese medical journal, v. 128, n. 17, 2015.

YUAN, T.; *et al*. Insulin autoimmune syndrome diagnosis and therapy in a single chinese center. Clinical therapeutics, v. 41, n. 5, p. 920-928, 2019.

YUKINA, M.; *et al*. Insulin autoimmune syndrome. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports, v. 2020, n. 1, 2020.

ZHANG, Y.; ZHAO, T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. Experimental and therapeutic medicine, v. 8, n. 5, p. 1581-1584, 2014.

CRISE HIPERGLICÊMICA: CETOACIDOSE DIABÉTICA

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central, Brasília/DF.

AUTORES

AMANDA MARQUES COELHO[1]
DAVIDSON DE LIMA CAVASSOLA[1]
GIOVANNA DE CARVALHO MENESES COSTA[1]
MARIA JÚLIA RIBEIRO DA COSTA[1]

Palavras-chave: *cetoacidose diabética; diabetes mellitus; diagnóstico.*

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação metabólica aguda do diabetes *mellitus* (DM), caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetonemia. Acomete principalmente pacientes com DM tipo 1 (DM 1) e geralmente é precipitada por condições infecciosas ou pelo uso inadequado da insulina. Por vezes, a CAD pode ser a forma de apresentação clínica inicial do DM 1 ou mesmo do tipo 2 (DM 2) (SANTOS *et al*., 2008; BARONE *et al*., 2007).

A CAD apresenta-se como manifestação inicial do DM 1 em aproximadamente 30% dos adultos e entre 15 e 67% das crianças e adolescentes no momento do diagnóstico, sendo a principal causa de óbito em diabéticos com menos de 24 anos de idade (cerca de 50% dos óbitos) (RAMOS *et al*., 2016; KITABCHI, 2009).

Sabe-se que a CAD acontece, de maneira geral, em pacientes diabéticos tipo 1, uma vez que, para que ocorra a cetose pela produção de corpos cetônicos pelo fígado, é necessário haver insulinopenia grave, pois a insulina sérica inibe a produção hepática de corpos cetônicos. Cerca de 25% dos diagnósticos de diabetes *mellitus* tipo 1 são feitos depois de um episódio de CAD. No caso dos pacientes com diabetes tipo 2, caso esteja extremamente descompensado, também pode levar a um quadro temporário de insulinopenia, em razão da ação tóxica que os níveis séricos muito altos de glicose podem exercer sobre o pâncreas, impedindo a produção pancreática de insulina, efeito denominado glicotoxicidade pancreática (SALES *et al.*, 2004).

A taxa de incidência anual de CAD estimada a partir de estudos de base populacional americanos é estimada em 4,6 a 8 episódios por 1.000 admissões de pacientes com diabetes (JOHNSON *et al.*, 1980).

Episódios de CAD são duas vezes mais comuns no sexo feminino, principalmente entre as adolescentes. Um estudo revelou a incidência de cetoacidose em meninas da seguinte maneira: 4% pessoas/ano < 7 anos; 8% pessoas/ano 7 a 12 anos; 12% pessoas/ano em > 13 anos (REWERS *et al*., 2002). Se diagnosticada e tratada de forma rápida e correta, a CAD tem bom prognóstico, sendo prontamente revertida, na maioria das vezes. A mortalidade por CAD teve uma queda significativa

ao longo dos anos, chegando atualmente a menos de 5% dos casos em centros especializados. A mortalidade é maior nos extremos etários, podendo chegar até 50% em pacientes idosos acima de 80 anos de idade (BARONE *et al*., 2007).

Logo, o objetivo deste studo foi compreender a importância dos critérios diagnósticos e a conduta inicial a ser tomada diante do paciente com cetoacidose diabética.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de janeiro à fevereiro de 2021 nas bases de dados PubMed, SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) com uso das palavras-chave: cetoacidose diabética; diabetes *mellitus*; diagnóstico; tratamento. Desta busca foram encontrados 45 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período entre 1970 e 2019 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, metanálise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 31 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em figuras e tabelas e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fatores precipitantes, patogênese, quadro clínico, critérios diagnósticos e tratamento da cetoacidose diabética (CAD).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores precipitantes

Os principais fatores desencadeantes das crises hiperglicêmicas (Tabela 1) são as infecções, principalmente as de trato urinário e a pneumonia, bem como a não utilização ou interrupção do uso da insulina. Outras causas precipitantes incluem síndromes coronarianas agudas, traumas, cirurgias, medicações e gestações (SALES *et al.*, 2016; BARONE *et al.*, 2007).

Drogas como corticosteroides, diuréticos tiazídicos, agentes simpatomiméticos (por exemplo, dobutamina e terbutalina) e agentes antipsicóticos de segunda geração podem precipitar CAD (KITABCHI, 2009). Mais recentemente, duas novas classes de medicamentos surgiram como gatilhos para a CAD. Os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT-2) (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina) usados para o tratamento do diabetes foram implicados no desenvolvimento de CAD em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Por outro lado, os medicamentos anticâncer que pertencem às classes de inibidores do ponto de controle imunológico, como ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe podem causar CAD como apresentação inicial do diabetes tipo 1 (GOSMANOV *et al.*, 2018; FADINI *et al.*, 2017; MIYOSHI *et al.*, 2016).

Em pacientes jovens com diabetes tipo 1, a omissão de insulina devido ao medo de hipoglicemia ou ganho de peso, o estresse de doenças crônicas e distúrbios alimentares podem contribuir em 20% na CAD recorrente (POLONSKY *et al*., 1994).

É importante notar que, embora a CAD seja mais provável de ocorrer em indivíduos com diabetes tipo 1, ela também é bem descrita em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença precipitante grave. Estudos observacionais e prospectivos indicam que a CAD também tem sido cada vez mais descrita em indivíduos afro-americanos e hispânicos obesos com diabetes tipo 2, as vezes no diagnóstico e às vezes após precipitantes relativamente menores ou não diagnosticados (UMPIERREZ, 1995).

Tabela 1. Fatores precipitantes para a cetoacidose diabética.

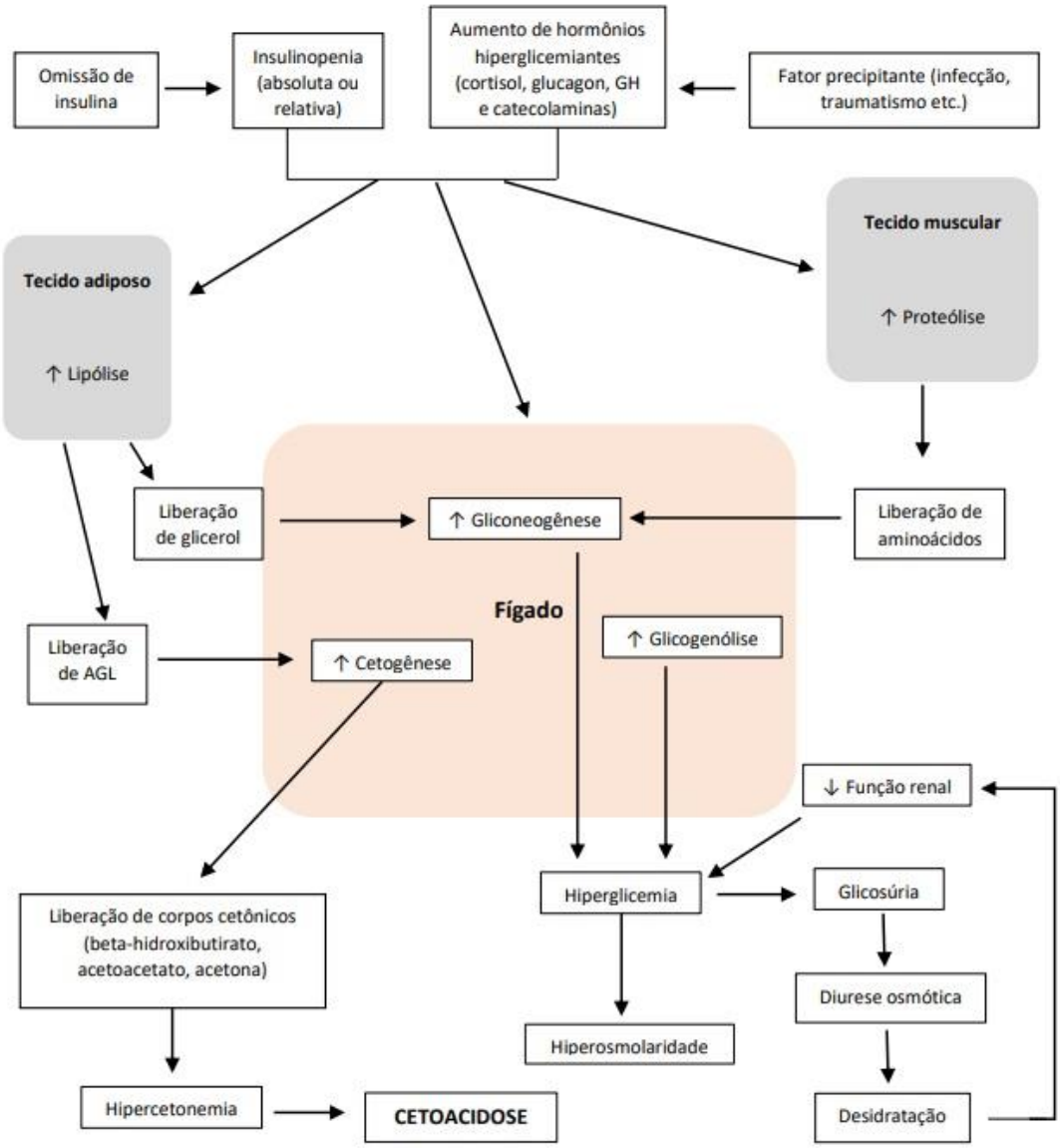
Condição precipitante	Casos (%)
Infecções: pneumonia, infecção do trato urinário, infecções de partes moles	30 a 50%
Tratamento irregular: omissão da insulina, mau funcionamento da bomba de insulina	20 a 50%
Doenças agudas: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, pancreatite, tromboembolismo pulmonar, trombose mesentérica, diarreia e vômitos persistentes, colecistite, apendicite	10%
Substâncias: álcool (consumo excessivo), ecstasy, cocaína, maconha, cetamina etc.	3-10%
Desidratação: oferta inadequada de água, uremia, diálise, diarreia, sauna etc.	10-20%
Fármacos: corticosteroides, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, fenitoína, drogas imunossupressoras (tacrolimo), antipsicóticos (clorpromazina, clozapina, olanzapina, risperidona)	10%
Gestação	10%

Fonte: Gosmanov (2018); Ramos *et al*., (2016); Kitabchi; Nyenwe, (2006).

Patogênese

A patogênese da cetoacidose diabética (Figura 1) é decorrente dos seguintes aspectos: (1) intensa deficiência absoluta ou relativa de insulina; (2) níveis elevados de hormônios contrarreguladores (principalmente glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio de crescimento). A deficiência de insulina favorece processos catabólicos como a glicogenólise, a gliconeogênese e a lipólise, além da diminuição da utilização periférica de glicose. Essas alterações metabólicas desencadeiam hiperglicemia com cetonemia, glicosúria e diurese osmótica, além da perda hidroeletrolítica, desidratação e diminuição da taxa de filtração glomerular (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016; RAMOS *et al*., 2016; KITABCHI, 2009).

Figura 1. Patogênese da cetoacidose diabética (CAD)



Fonte: Adaptada de Ramos *et al*., (2016); Kitabchi; Nyenwe (2006). **Legenda:** AGL: ácidos graxos livres.

Na CAD há uma alteração severa do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (KITABCHI *et al*., 2006). Em geral, o corpo passa para um estado catabólico importante com quebra dos estoques de glicogênio, hidrólise de triglicerídeos do tecido adiposo e mobilização de aminoácidos do músculo (KITABCHI; NYENWE, 2006). Os triglicerídeos e aminoácidos liberados dos tecidos periféricos tornam-se substratos para a produção de glicose e corpos cetônicos pelo fígado. A hiperglicemia e a produção de corpos cetônicos desempenham papéis centrais no desenvolvimento dessa descompensação metabólica (GOSMANOV *et al.*, 2018; MCGARRY; DOBBINS, 1983; MILES *et al.*, 1980).

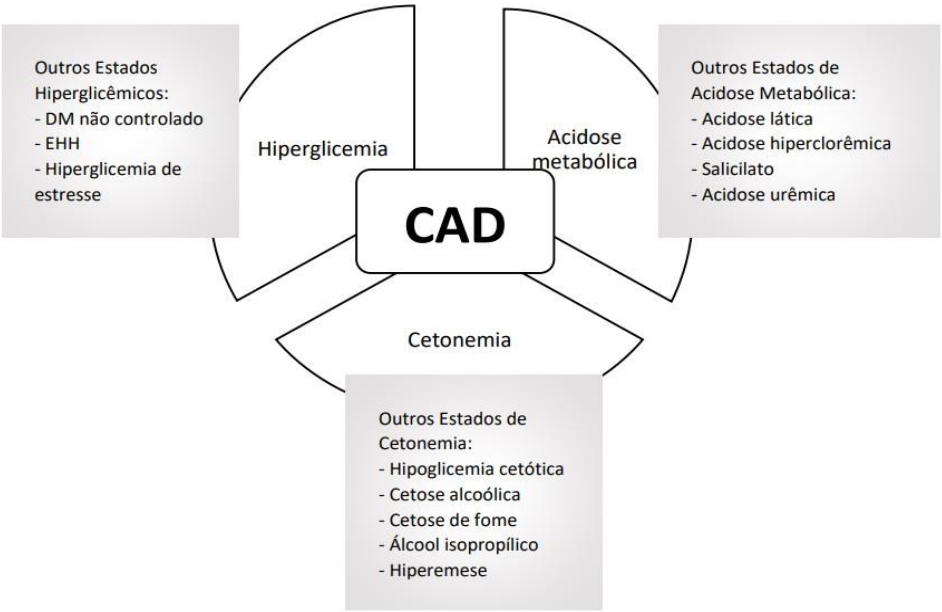
Dessa forma, a cetoacidose caracteriza-se pela tríade bioquímica de hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica (Figura 2), explicada da seguinte maneira:

Hiperglicemia: é o resultado de três eventos: aumento da gliconeogênese e glicogenólise e menor utilização da glicose pelo fígado, músculos e adipócitos (GOSMANOV *et al.*, 2018). A diminuição da insulina e a elevação dos níveis de cortisol também resultam em diminuição da síntese de proteínas e aumento da proteólise com consequente elevação na produção de aminoácidos (alanina e glutamina) que, juntamente com os ácidos graxos livres (AGL) liberados dos adipócitos, servem de substrato para a gliconeogênese. O aumento dos níveis de glucagon, catecolaminas e cortisol associado à insulinopenia, estimula as enzimas gliconeogênicas, especialmente a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) (GOSMANOV *et al.*, 2018; BARONE *et al.*, 2007; KITABCHI *et al.*, 2006; HUE, 1987).

Cetonemia: a combinação de insulinopenia e excesso de catecolaminas propicia o aumento do catabolismo do tecido adiposo (lipólise) com produção excessiva de AGL e glicerol que serão oxidados em corpos cetônicos no fígado. A diminuição da metabolização periférica destes últimos também contribui para aumentar a hipercetonemia e a acidose metabólica. A deficiência de insulina também possibilita o desdobramento do tecido adiposo com aumento da disponibilidade da carnitina e da atividade do sistema carnitina *aciltrans-ferase* (CAT). O excesso de glucagon, por sua vez, potencializa a cetogênese hepática e aumenta os níveis de CAT. Com o agravamento do quadro, acumulam-se os corpos cetônicos e a acidose metabólica se instala (GOSMANOV *et al.*, 2018; MCGARRY; DOBBINS, 1999; HUE, 1987; MULLER *et al.*, 1973).

Acidose metabólica: a CAD se caracteriza pela acidose metabólica com *anion gap* elevado resultando no acúmulo de cetoácidos (GOSMANOV *et al.*, 2018).

Figura 2. A tríade de cetoacidose diabética e outras condições associadas.



Fonte: Adaptada de Kitabchi; Nyenwe (2006); Kitabchi; Fisher (1987). **Legenda:** DM: diabetes *mellitus*; EHH: estado hiperglicêmico hiperosmolar.

Quadro clínico

A CAD geralmente evolui após algumas horas da ocorrência dos eventos precipitantes. A maioria dos pacientes com CAD relatam um aumento progressivo e relativamente rápido dos sinais de descompensação do diabetes (principalmente poliúria, polidipsia e cansaço) nas últimas 24 horas. Ao exame físico, são comuns sinais de fraqueza, anorexia e sinais físicos de depleção do volume intravascular, como mucosa bucal seca, globos oculares afundados, turgor cutâneo diminuído, taquicardia, hipotensão arterial e em casos graves, choque. Alterações do ritmo respiratório (respiração de Kussmaul), hálito cetônico, náuseas, vômitos e dor abdominal também podem ocorrer e são devidos à cetose e acidose (GOSMANOV *et al*, 2018; KITABCHI, 2009).

Dor abdominal é um sintoma frequente na CAD e está correlacionado com a gravidade da acidose, pode ser forte o suficiente para ser confundida com abdome agudo em 50 a 75% dos casos. Portanto, na presença de acidose, a CAD deve ser considerada como etiologia da dor abdominal (KITABCHI, 2009; WYCKOFF; ABRAHAMSON, 2005). Em geral, pacientes que apresentam CAD leve (bicarbonato > 15mEq/l) não tem dor abdominal. Nesses casos, sua presença deve alertar o médico para a possibilidade de um quadro abdominal associado (RAMOS *et al*., 2016).

Os pacientes geralmente apresentam temperatura corporal normal ou hipotermia leve, independentemente da presença de infecção (MATZ, 1972). Portanto, uma busca cuidadosa por uma fonte de infecção deve ser realizada mesmo na ausência de febre. O estado neurológico em pacientes com CAD pode variar de alerta total à letargia profunda e coma. A relação entre consciência deprimida e gravidade da hiperosmolalidade ou causas de CAD tem sido controversa. Alguns estudos sugeriram que o pH é a causa das alterações do estado mental, enquanto outros concluíram que a osmolalidade é responsável pelo estado de coma (RUDERMAN; GOODMAN, 1980; ALBERTI; NATTRASS, 1978; FULOP *et al*., 1975). Recentemente foi proposto que o nível de consciência em adolescentes com CAD estava relacionado à gravidade da acidose (pH) e não aos níveis de glicose no sangue (GOSMANOV *et al*., 2014; EDGE *et al*., 2006).

Critérios diagnósticos

Acerca dos critérios diagnósticos laboratoriais, a CAD é caracterizada por deficiência absoluta ou relativa de insulina com consequente hiperglicemia (> 250 mg/dl), cetonemia e acidose metabólica (pH < 7,3 e bicarbonato < 18 mEq/l) (Tabela 2). A osmolaridade plasmática (POsm) é variável, mas geralmente < 320 mOsm/Kg (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016).

A gravidade da CAD é classificada como leve, moderada ou grave com base na intensidade da acidose metabólica (pH do sangue, bicarbonato e cetonas) e alteração do estado mental. Classificar a gravidade da cetoacidose diabética é desejável, pois pode auxiliar na determinação do manejo e monitoramento do paciente. Essa classificação é baseada na gravidade da acidose.

No hemograma do paciente com CAD costuma-se encontrar leucocitose com desvio à esquerda, mesmo quando não há infecção. Esse achado parece ser causado pelo aumento dos níveis circulantes de catecolaminas, cortisol e citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, o TNF-α (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016; KITABCHI, 2009).

Pode haver superposição nos valores de glicemia que na CAD quase sempre está acima de 250 mg/dl. Os níveis de sódio geralmente estão normais ou baixos (níveis altos sugerem maior grau de desidratação), os níveis totais de potássio sérico encontram-se baixos e o *anion gap* (AG) tipicamente aumentado. A creatinina e a ureia estarão elevadas por conta da desidratação, porém resultados falsamente elevados de creatinina podem ser observados por interferência dos corpos cetônicos se ela for dosada por métodos colorimétricos. A osmolalidade plasmática na CAD está frequentemente aumentada. Hiperamilasemia ocorre em 21 a 79% dos pacientes com CAD (RAMOS *et al*., 2016; KITABCHI; NYENWE, 2006; WYCKOFF; ABRAHAMSON, 2005).

Tabela 2. Critérios de diagnóstico laboratoriais e estratificação de gravidade da cetoacidose diabética (CAD).

Parâmetros	CAD leve	CAD moderada	CAD grave	EHH*
Glicemia (mg/dl)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25 a 7,30	7,0 a 7,24	< 7,0	> 7,3
Bicarbonato (mEq/l)	15 a 18	10 a 14,9	< 10	> 15
Cetonúria	+	+	+	- ou leve
Cetonemia	+	+	+	- ou leve
Osmolalidade plasmática efetiva	Normal a alta	Normal – alta	Normal – alta	Muito alta (> 320)
Anion gap	> 10	> 12	> 12	> 12 Variável
Estado mental	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

Fonte: Ramos *et al.*, (2016); Kitabchi; Nyenwe *(*2006); English; Williams (2004). **Legenda:** * EHH (estado hiperglicêmico hiperosmolar).

Tratamento

As metas no tratamento da CAD são: (1) restauração do volume circulatório e perfusão tecidual; (2) redução gradual da glicemia e da osmolalidade plasmática; (3) correção do desequilíbrio de eletrólitos e da cetose; (4) identificação e pronto tratamento do fator desencadeante, quando possível (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016). No caso de CAD leve, o tratamento pode ser feito na unidade intermediária (Figura 3). Nos casos de CAD moderada à grave (ver Tabela 2) recomenda-se o tratamento em unidade de terapia intensiva (Figura 4). Durante o tratamento da CAD, a hiperglicemia é corrigida mais rapidamente do que a cetoacidose. A duração média do tratamento até a glicemia reduzir para menos de 250 mg/dl e consequente correção da cetoacidose

(pH > 7,30) é de 6 e 12 horas, respectivamente (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016; KITABCHI, 2009).

Reposição de líquidos: na maioria dos casos, a reposição de líquidos pode ser feita com solução salina ou fisiológica a 0,9% (SF 0,9%) ou a 0,45% (SF 0,45%), na dependência dos níveis séricos do sódio (Na^+). A fase de reidratação, que dura de 20 a 22 horas, deve ser iniciada tão logo os sinais de depleção volêmica sejam revertidos. Nessa fase, deve-se repor o volume de manutenção (1.800 a 2.000 ml/m^2/dia), acrescido do volume para reposição das perdas posteriores e perdas insensíveis. Em adultos, sugerimos 1.000 a 1.500 ml de SF 0,9% nas primeiras 2 horas e de 500 a 1.000 ml nas 2 horas subsequentes (RAMOS *et al*., 2016; KITABCHI, 2009). Quando a glicemia estiver entre 200 e 250 mg/dl na CAD, muda-se a reposição de líquidos para solução glicosada (SG) a 5% e SF 0,45%, com o intuito de minimizar o risco de queda muito rápida da glicemia, o que poderia favorecer o surgimento de hipoglicemia e edema cerebral, bem como agravamento da cetoacidose (PETERS *et al*., 2015; SAVAGE *et al*., 2011).

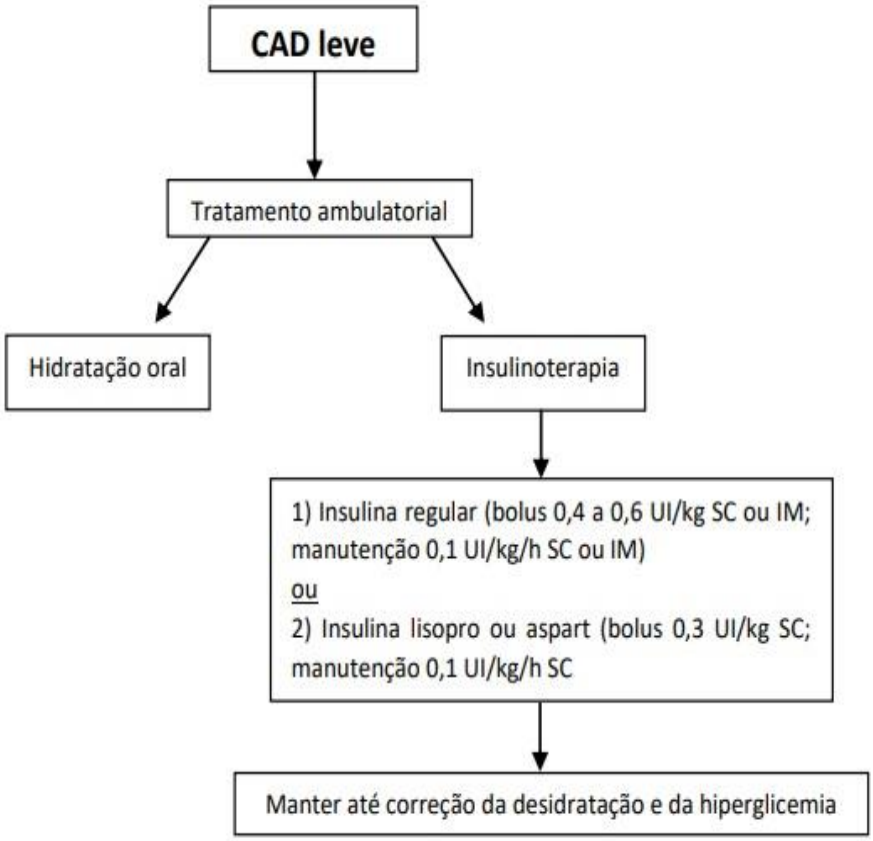
Insulinoterapia: é o principal no tratamento da CAD. Para a maioria dos especialistas, o tratamento ideal é a administração de insulina regular na dose de 0,1 U/Kg/h por infusão intravenosa (IV) (FISHER *et al*., 1977). A solução para infusão em bomba de infusão deve ser preparada com 25 U de insulina regular em 250 ml de SF 0,9%; deve-se desprezar os 50 ml iniciais. Nessa solução, cada 10 ml correspondem a 1 unidade de insulina. Na dose de 0,1 U/Kg/h, além de ser eficaz para diminuir lentamente a glicemia, a insulina suprime a lipólise, a neoglicogênese e a cetogênese (KITABCHI, 2009). Uma alternativa para a infusão contínua IV de insulina regular são os análogos insulínicos de ação ultrarrápida (Lispro, Aspart ou Glulisina) por via subcutânea (SC). Embora essa abordagem seja eficaz e reduza os custos da hospitalização, deve ser reservada para os casos de CAD leve à moderada não complicada, uma vez que sua eficácia nos casos mais graves ainda não foi demonstrada. Pelo menos, dois esquemas são propostos: (1) dose inicial de 0,2 U/Kg seguida de 0,1 U/Kg a cada 1 hora; (2) dose inicial de 0,3 U/Kg, seguida de 0,2 U/Kg a cada 2 horas (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016; KITABCHI, 2009).

Reposição de potássio: se o paciente apresentar calemia > 5,0 mEq/l, não se deve infundir potássio inicialmente. Deve-se estar atento para possíveis alterações do ECG e a mensuração do potássio deve ser realizada a cada 2 horas. Quando o potássio se reduz para menos de 5,0 mEq/l e há diurese, deve-se acrescentar potássio (20 a 30 mEq) em cada litro da solução de reidratação, titulando a concentração de modo a manter níveis de potássio e calemia entre 4 e 5 mEq/l (UMPIERREZ; KORYTKOWSKI, 2016; PETERS *et al*., 2015; SAVAGE *et al*., 2011; KITABCHI, 2009).

Reposição de bicarbonato: a administração de bicarbonato (HCO3) na CAD é controversa e deve ser restrita a pouquíssimos casos. Nos pacientes com pH > 7, a insulinoterapia inibe a lipólise e corrige a cetoacidose sem o uso de HCO3. A administração de HCO3 na CAD está associada a alguns efeitos adversos, tais como: alcalose metabólica, hipocalemia, agravamento da anoxia tecidual, redução mais lenta da cetonemia, aumento no risco de edema cerebral, principalmente em crianças e acidose paradoxal do líquor. No entanto, pacientes com CAD grave (HCO3 < 10) podem cursar com queda do pH se não receberem HCO3 (KITABCHI, 2009).

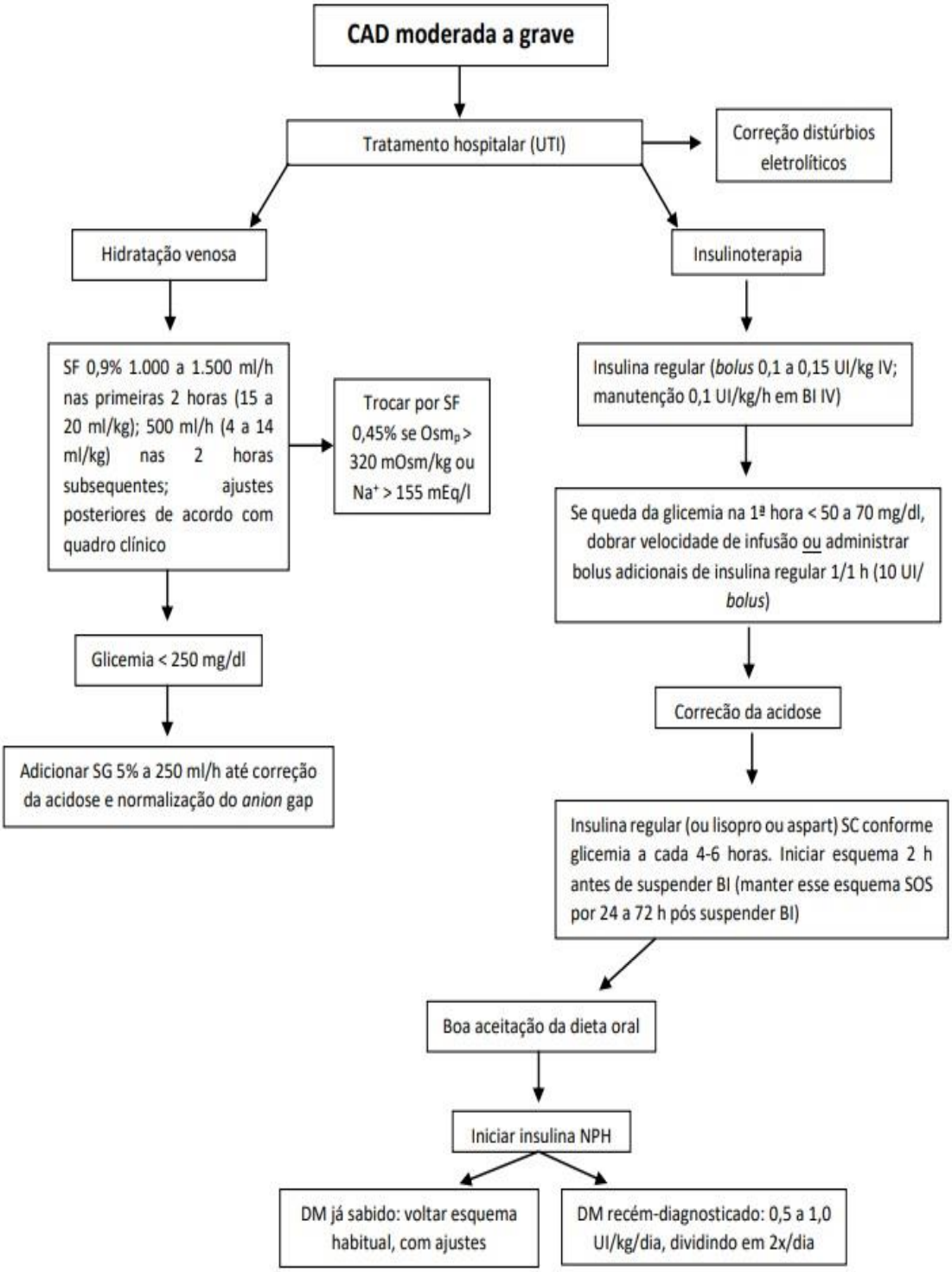
Reposição de fosfato, cálcio, magnésio e cloro: a reposição rotineira de fosfato não oferece benefícios clínicos e aumenta o risco de hipocalcemia. No entanto, a reposição IV do fosfato apenas é recomendada quando há um quadro de disfunção cardíaca, anemia ou depressão respiratória associado a níveis de fosfato < 1 mg/dl (KITABCHI, 2009). Geralmente existe perda de cálcio nos quadros de CAD. No entanto, na maioria dos casos, essa perda não ocasiona distúrbios clínicos (SAVAGE *et al*., 2011). Não se sabe a relevância clínica da perda de magnésio. Se a magnesemia for < 1,8 mEq/l ou houver tetania, o sulfato de magnésio deverá ser administrado. A dose recomendada é de 5 g de sulfato de magnésio em 500 ml de solução salina a 0,45% durante 5 horas. A reposição de sódio é feita com a administração de solução salina a 0,9% (SAVAGE *et al*., 2011; KITABCHI; NYENWE, 2006).

Figura 3. Tratamento da cetoacidose leve em adultos.



Fonte: Adaptada de Barone *et al*., (2007). **Legenda:** CAD: cetoacidose diabética; SC: subcutâneo; IM: intramuscular.

Figura 4. Tratamento da cetoacidose moderada à grave em adultos.



Fonte: Adaptada de Barone *et al*., (2007). **Legenda:** CAD: cetoacidose diabética; UTI: unidade de terapia intensiva; SF: soro fisiológica; BI: bomba de infusão; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; DM: diabetes *mellitus*.

CONCLUSÃO

Conclui-se então, que o diagnóstico correto e o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas é crucial para que se evite a morbidade e as complicações psicológicas e psicossociais que a hipoglicemia pode acarretar. A prioridade da terapia é o reconhecimento e o tratamento das alterações clínicas que ameaçam à vida como: choque hipovolêmico, distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos.

Dessa forma, a base da abordagem correta da CAD requer a reposição de fluidos, eletrólitos e insulinoterapia. Sendo assim, é evidente que episódios de CAD, como complicação aguda do DM, podem ser prevenidos com o adequado controle metabólico do diabetes, por meio do automonitoramento glicêmico, tratamento adequado com insulinas e orientação educacional ao paciente e seus familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K.G.; NATTRASS, M. Severe diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am, v. 62, n. 4, p. 799-814, July. 1978.

BARONE, B; *et al*. Cetoacidose diabética em adultos – atualização de uma complicação antiga. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, dez. 2007.

EDGE, J.A. *et al*. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. Pediatric Diabetes, Copenhagen, v. 7, n. 1, p.11-15, Feb. 2006.

ENGLISH, P; WILLIAMS, G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J, v. 80, n. 943, p. 253-61, May. 2004.

FADINI, G.P.; *et al*. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia, v. 60, n. 8, p. 1385-1389, May. 2017.

FISHER, J.N.; *et al.* Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. N Engl J Med, v. 297, n. 5, p. 238-241, Aug. 1977.

FULOP, M.; *et al*. Hyperosmolar nature of diabetic coma. Diabetes, v. 24, n. 6, p. 594-599, June. 1975.

GOSMANOV, A.R.; *et al.* Management of adult diabetic ketoacidosis. Diabetes Metab Syndr Obes, v. 7, n. 1, p. 255-264, June. 2014.

GOSMANOV, A.R.; *et al.* Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). In: GROOT, L.J.; *et al.* Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com. Inc. 2000-2015, May. 2018.

HUE, L. Gluconeogenesis and its regulation. Diabetes Metab, v. 3, n. 1, p. 111-126, Jan. 1987.

JOHNSON, D.D.; *et al.* Diabetic ketoacidosis in a community-based population. Mayo Clin Proc, v. 55, n. 2, p. 83-88, Jan. 1980.

KITABCHI, A.E.; FISHER, J.N. Diabetes mellitus. In: Glew RA, Peters SP, editors. Clinical studies in medical biochemistry. New York: Oxford University Press, p. 105, Dec. 1987.

KITABCHI, A.E. *et al*. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care, v. 32, n. 7, p. 1335-1343, July. 2009.

KITABCHI, A.E.; NYENWE, E.A. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocr Metab Clin N Am, v. 35, n. 4, p. 725-751, Dec. 2006.

KITABCHI, A.E. *et al*. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care, v. 29, n. 12, p. 2739-2748, Dec. 2006.

MATZ, R. Hypothermia in diabetic acidose. Hormones, v. 3, n. 1, p. 36-41, Marc. 1972.

MCGARRY, J.D.; DOBBINS, R.L. Fatty acids, lipotoxicity and insulin resistance. Diabetologia, v. 42, n. 2, p. 128-138, Feb. 1999.

MILES, J.M.; *et al*. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Diabetes Journals, v. 29, n. 11, p. 926-930, Nov. 1980.

MIYOSHI, Y.; *et al.* Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. Tohoku J Exp Med, v. 239, n. 2, p. 155-158, May. 2016.

MULLER, W.A.; *et al.* Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis: its prevalence and significance. Am J Med, v. 54, n. 1, p. 52-57, Jan. 1973.

PETERS, A.L.; *et al*. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. Diabetes Care, v. 38, n. 9, p. 1687-1693, Sept. 2015.

POLONSKY, W.H.; *et al*. Insulin omission in women with IDDM. Diabetes care, v. 17, n. 10, p. 1178-1185, Oct. 1994.

RAMOS, A.J.S.; *et al*. Emergências em diabetes *mellitus*. In: VILAR, L. Endocrinologia Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 1267-1288.

REWERS, A.; *et al*. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA, v. 287, n. 19, p. 2511-2518, May. 2002.

RUDERMAN, N.B.; GOODMAN, M.N. Brain metabolism in diabetes. Horm Metab Res Suppl, v. 9: p. 1-8, Jan. 1980.

SALES, P.; *et al*. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. *In*: O essencial em endocrinologia. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016. p.1585-1595.

SANTOS, C.B.; *et al*. Cetoacidose diabética. Revista Médica de Minas Gerais, v. 18, supl. 4, p. 6-10, out. 2008.

SAVAGE, M.W.; *et al*. Joint british diabetes societies. joint british diabetes societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med, v. 28, n. 5, p. 508-515, Apr. 2011.

UMPIERREZ, G.E.; KORYTKOWSKI, M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol, v. 12, n. 4, p. 222-232, Feb. 2016.

UMPIERREZ, G.E.; *et al*. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes, v. 44, n. 7, p. 790-795, July. 1995.

WYCKOFF, J.; ABRAHAMSON, M.J. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. In: KAHN, C.R.; *et al.* Joslin's diabetes *mellitus*. 14ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. p. 887-899.

INFLUÊNCIA DO DIABETES *MELLITUS* EM CASOS GRAVES DE COVID-19

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.
[2]Enfermeiro e acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/CE.
[3]Médico Endocrinologista formado pele Universidade Estadual de São Paulo – USP, São Paulo/SP.

AUTORES

VINÍCIUS L. SIEBRA[1]
BRUNO A. ROCHA[1]
FRANCISCO S. ROCHA[1]
FELIPE G. DA SILVA[1]
CARLOS W. R. PEREIRA[1]
GABRIEL M. DE SOUSA[2]
JADSON MELO[3]

Palavras-chave: *diabetes mellitus; complicações do diabetes; Covid-19.*

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuham, China, pacientes manifestaram uma síndrome respiratória aguda grave (SARS) de causa desconhecida. Posteriormente, o SARS-CoV-2, também chamado de novo coronavírus, foi apontado como agente etiológico da recém-identificada síndrome que passou a se chamar de *Coronavírus Disease 2019* (Covid-19) e se espalhou por todo o mundo, causando a pandemia da Covid-19 (LIM *et al.*, 2021).

Em fevereiro de 2021, o painel da Organização Mundial da Saúde para a Covid-19 já reportava 107 milhões de casos confirmados da doença, com mais de 2,3 milhões de mortes. De modo geral, os pacientes com Covid-19 apresentam quadro clínico leve, muitas vezes até assintomático. No entanto, uma pequena parcela pode desenvolver a forma grave da doença. Análises detalhadas deste último grupo evidenciam que os pacientes com doenças crônicas são os mais afetados e entre eles estão os pacientes diabéticos (BRASIL, 2020; PERIC; STULNIG, 2020; SILVA *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020; TREVISANI *et al.*, 2020).

Existem no mundo aproximadamente 463 milhões de pessoas com diabetes, segundo os últimos dados publicados pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2019. Um dado alarmante, uma vez que a interação entre essas duas doenças é complexa. O diabetes é um fator de risco para forma grave da doença e, por outra perspectiva, a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada às mudanças no perfil metabólico da glicose, o que também determina maior gravidade (AGGARWAL *et al.*, 2020; HOLMAN *et al.*, 2020; MÜLLER *et al.*, 2021). Neste sentido, o objetivo deste estudo foi o de identificar e analisar a relevância da associação entre o diabetes *mellitus* e a Covid-19.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, por meio da busca de artigos científicos que abordassem a relação entre o diabetes *mellitus* (DM) e a Covid-19 no cerne do seu conteúdo. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Portal BVS, e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed, utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS), *Medical Subjects Headings* (MeSH): complicações do diabetes (diabetes complications); diabetes *mellitus*; infecções por coronavírus (coronavirus infections); Covid-19, combinados pelo operador booleano AND.

Critérios de inclusão das publicações: artigos científicos originais com abordagem acerca da relação entre DM e Covid-19, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol entre 2019 e 2021. Artigos não enquadrados nestes critérios foram excluídos. Ademais, foram utilizadas diretrizes, publicadas entre 2009 e 2021, do Ministério da Saúde do Brasil (MS), da Organização Mundial da Saúde (OMS), e da Federação Internacional de Diabetes (FID).

Uma triagem inicial por títulos resultou na seleção de 53 artigos científicos originais, dos quais foram excluídos 24 após a leitura dos resumos por não abordarem a influência do DM na Covid-19, resultando em 29 produções para o desenvolvimento deste capítulo. Após os critérios de seleção, os textos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos em tabelas, figuras e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, manifestações clínicas, prevenção e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* é uma patologia crônica caracterizada pela disglicemia em decorrência de uma produção insuficiente de insulina (diabetes *mellitus* tipo 1 ou DM 1) ou pela dificuldade de ação da mesma, por um mecanismo de resistência a sua ação periférica (diabetes *mellitus* tipo 2 ou DM 2). Segundo meta-análises realizadas em 2020 com a maioria dos dados provenientes da China, destacou-se que o DM 2 é um importante fator de risco independentemente da idade para a gravidade da Covid-19 (PINTO; BERTOLUCI, 2020; HUANG, 2020; KUMAR *et al.*, 2020).

Os pacientes com diabetes possuem mais probabilidade de contrair a Covid-19 e apresentar complicações do que pessoas saudáveis (ABDI *et al.*, 2020). Em parte, isso se deve a um elevado nível de inflamação associado à desregulação do sistema imunológico, que torna o organismo mais suscetível (BORNSTEIN *et al.*, 2020). Estes dados são mais evidentes em pacientes que apresentam a doença descompensada, onde foi retratado falhas tanto na imunidade inata, quanto na imunidade humoral (CUSCHIERI; GRECH, 2020; PAL; BHADADA, 2020).

Pacientes com infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar alterações glicêmicas por novos mecanismos fisiopatológicos. Foi descrito que o vírus pode interagir diretamente com as células beta pancreáticas e determinar modificações pleiotrópicas que alteram a regulação glicêmica por sua interação com a ECA 2, expressa neste tecido. Isso pode determinar descompensação do diabetes, incluindo maior risco de cetoacidose diabética (RUBINO *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020).

Foi observada a predominância da associação entre Covid-19 e DM 2 em relação ao DM 1, (BORNSTEIN *et al*., 2020; RODACKI, 2020). Esses dados podem estar relacionados ao contraste entres as prevalências do DM 2 e do DM 1, uma vez que esta só representa 7,6% dos casos de DM, segundo a OMS, o que repercute em amostras insatisfatórias ou insuficientes para analisar tal associação em um curto período de tempo. Sabe-se que, ainda assim, esta diferença pode existir, pois os pacientes com DM 2 habitualmente apresentam outras comorbidades associadas que podem contribuir para esses resultados (DESAI *et al*., 2020).

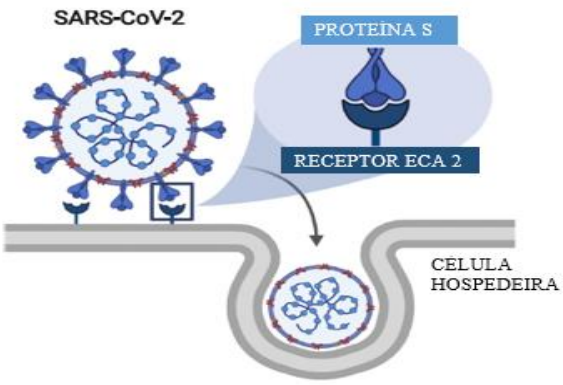
Fisiopatologia

Alguns mecanismos descritos podem justificar a associação de formas graves da Covid-19 e o diabetes *mellitus*. Dois destes estão relacionados a entrada do vírus por uma possível função da enzima DPP4 e, principalmente pela via ECA2 (BORNSTEIN *et al*., 2020; PERIC; STULNIG, 2020).

O dipeptídeo peptidase 4 (DPP4) é um alvo de ligação do SARS-COV-2, mas os dados preliminares não o atribuem como fator determinante em relação aos observados sobre os receptores ECA 2, pois o uso de inibidores da DPP4 não mostrou diferença na função linfocitária ou na produção de citocinas inflamatórias nos estudos em humanos, o que fomenta mais pesquisas acerca desse mecanismo (CHEE *et al*., 2020; LIM *et al*., 2021; SINGH *et al*., 2020).

A entrada do SARS-CoV-2 no organismo (Figura 1), ocorre com a glicoproteína *Spike* (S) da superfície viral ligando-se à ECA 2 e causando uma mudança conformacional que determina a digestão proteolítica por proteases da célula hospedeira (TMPRSS2 e Furin) e a internalização do vírus (SINGH *et al*., 2020). Essa interação permite a transmissão do coronavírus entre os humanos. Foi observado que as proteínas S do SARS-CoV 1 e 2 compartilham uma sequência de 76 a 78% da proteína inteira e uma similaridade de 73 a 76% do RBD, sugerindo fortemente que ambos os vírus compartilham a mesma via de entrada, a enzima conversora de angiotensina 2 (BARBER *et al*., 2020; AZAR *et al*., 2020).

Figura 1. Representação da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.

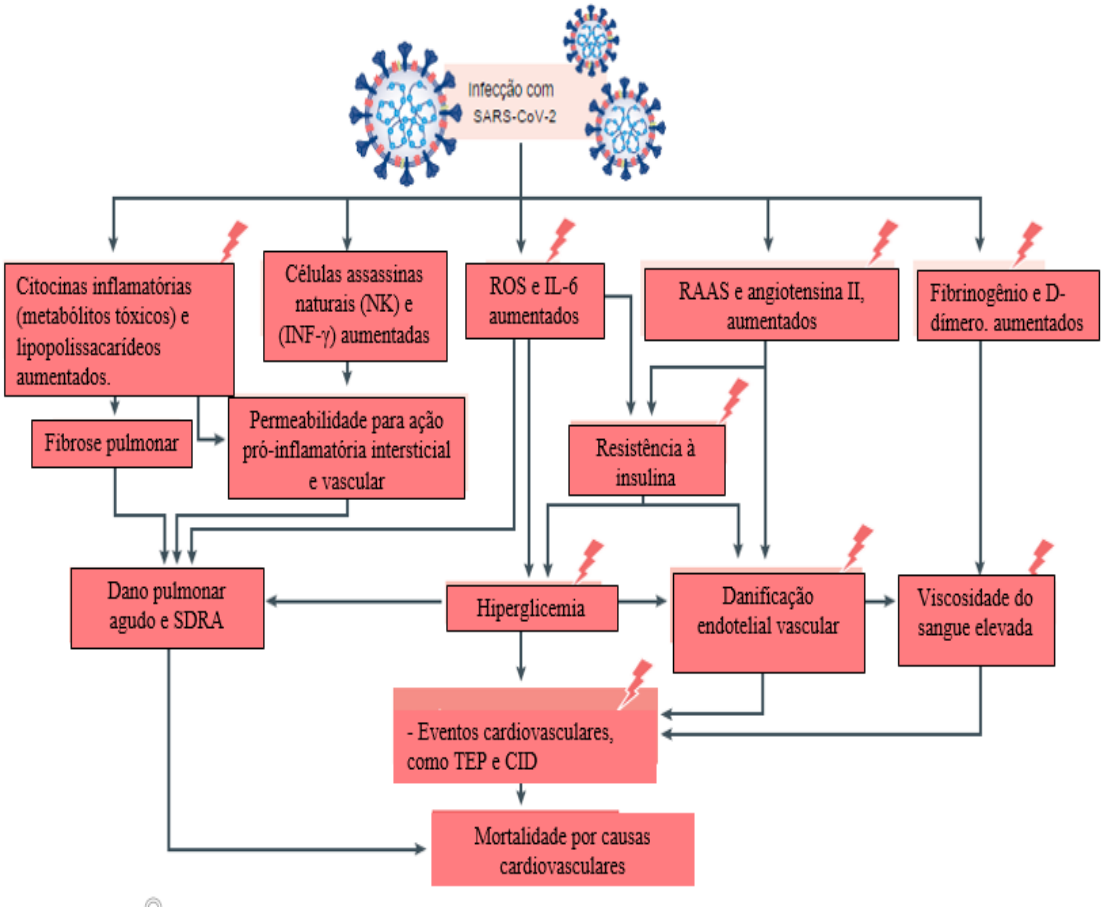


Fonte: adaptado de Azar *et al*., (2020).

A ECA 2 tem um importante papel na inibição da inflamação do organismo e a sua expressão pode ser modificada de acordo com o nível de glicemia, que tende a aumentar durante períodos de infecção. De modo geral, demonstra-se que pacientes com hiperglicemia crônica tendem a ter baixos níveis de ECA 2 e, consequentemente, uma resposta inflamatória exacerbada. Já os pacientes com hiperglicemia aguda tendem a apresentar aumento da expressão desta enzima e maior exposição viral. A partir disso, pressupõe-se que pacientes diabéticos em vigência de infecção apresentam maior expressão de ECA 2 e, portanto, maior potencial de infestação viral, havendo ainda a tendência a uma resposta inflamatória mais intensa naqueles que apresentam o diabetes descompensado (BORNSTEIN *et al*., 2020; PERIC; STULNIG, 2020).

Esse estado inflamatório ocorre devido o mecanismo de resposta imunológica estar alterado pela infecção do SARS-CoV-2 e com um aumento excessivo da liberação de quimiocinas e de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas as interleucinas (IL's): IL-1ß, IL-10 e IL-4, incluindo o interferon-ɣ e fatores de necrose tumoral (TNF-α), que poderão induzir à redução da sensibilidade à insulina, o que pode ser observado no diagrama da Figura 2 (AZAR *et al*., 2020; PAL; BHADADA, 2020; BARBER, 2020).

Figura 2. Potenciais mecanismos da patogênese do SARS- CoV-2 em pacientes com DM 2.



Fonte: adaptado de Lim *et al*., (2020).

Além disso, a atividade deficiente do sistema fibrinolítico e o aumento dos níveis de fatores de coagulação no DM, promovem um desequilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise. Atrelados a esses mecanismos fisiopatológicos, a disfunção endotelial e aumento da agregação e ativação plaquetária facilitam o desenvolvimento de um estado pró-trombótico hipercoagulável (HUSSAIN *et al*., 2020). A histologia pulmonar *post-mortem* de indivíduos com SARS-CoV-2 revelaram a presença de micro e macro tromboses e lesões vasculares, sendo condicionados por complicações do diabetes (CUSCHIERI; GRECH, 2020; LIM *et al.*, 2020).

Outro fator relevante é a hipoglicemia, já que está presente em cerca de 10% dos pacientes com DM 2 e Covid-19 (ZHOU; TAN, 2020). A baixa taxa glicêmica aumenta a atividade de monócitos pró-inflamatórios e a reatividade plaquetária, podendo gerar comprometimento cardiovascular, condição determinante em pacientes com diabetes. Antagonicamente, a hiperglicemia pode ser causada ou agravada por danos diretos às células beta do pâncreas pelo SARS-CoV-2 e por hormônios hiperglicêmicos, como glicocorticoides e catecolaminas, sendo prováveis achados no paciente com Covid-19. Assim, como no quadro de resistência à insulina, taxas elevadas de glicose no sangue promovem o aumento da síntese de moléculas de adesão moduladoras da inflamação tecidual, de produtos da glicosilação (AGEs) e de citocinas pró-inflamatórias, resultando em estresse oxidativo (HUSSAIN *et al*., 2020).

Manifestações clínicas

Em um estudo de revisão da literatura com base em dados de três grandes coortes que identificaram casos por meio de testes de base populacional, estimou-se que 30 a 40% das infecções são assintomáticas (ORAN; TOPOL, 2020; LAVEZZO *et al.*, 2020). A doença é leve em 81% das formas sintomáticas, enquanto a doença grave corresponde a 14% e a crítica a 5%. Os principais sintomas encontrados são: tosse (50 %), febre (43 %), mialgia (36 %), cefaleia (34 %), dispneia (29 %), dor de garganta (20 %), diarreia (19 %), náuseas (12 %), vômitos (12 %) e anosmia, disgeusia, dor abdominal e rinorreia em menos de 10% (MA; HOLT, 2020; WU *et al.*, 2020).

Em formas graves e críticas, a fase avançada da patogênese do SARS-CoV-2 em diabéticos é protagonizado pelo aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, gerando a “tempestade de citocinas” e da atividade de coagulação com os principais marcadores inflamatórios elevados: interleucinas, D-dímeros, troponina e pró-BNT (HUSSAIN *et al.*, 2020; BOUHANICK *et al*., 2020).

Nesse contexto, a hipercitocinemia causada pelas IL-6, IL-1ß e proteína C reativa, cursa com um conjunto de manifestações clínicas, incluindo: náuseas, febre, tosse seca, cefaleia e redução no nível de consciência, as quais parecem ser desempenhadas em um quadro que antecede o de fibrose pulmonar (AZAR *et al*., 2020; ERENER, 2020). Isso está relacionado com aumento da carga viral, lesão e perda da função pulmonar, induzindo às complicações que tornam crítico o quadro de Covid-19 em diabéticos. Dentre elas pode-se citar: a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque e insuficiência múltipla dos órgãos que pode evoluir para a falência e culminar na morte do paciente (KUMAR *et al*., 2020).

Prevenção da Covid-19 em pacientes com diabetes *mellitus*

Levando em consideração a relevância da Covid-19 no contexto de pandemia, é de suma importância que a população em geral realize as medidas preventivas de contágio do SARS-CoV-2 como: evitar aglomerações, lavar as mãos, arejar o ambiente e usar máscaras. Ademais, desenvolver hábitos saudáveis como a prática de exercício físico e a alimentação saudável são base à manutenção ou promoção de uma imunidade elevada (GUPTA *et al*., 2020). Dessa forma, é importante que os pacientes com DM também realizem esses cuidados e as medidas específicas (Tabela 1), já que possuem risco elevado de agravo da Covid-19, com o intuito de diminuir tanto o risco de infecção como o de seu agravamento.

Tabela 1. Medidas específicas sugeridas para a prevenção da Covid-19 em pacientes com diabetes.

Medida	Modo
Manter um bom controle glicêmico	Frequente monitoramento dos níveis de glicose no sangue
Controlar comorbidades	Cada comorbidade possui um manejo clínico específico.
Evitar deficiências de minerais e vitaminas e manter ingestão adequada de proteínas	Atenção à nutrição com ingestão adequada de nutrientes
Melhorar o organismo de forma sistemática, como o imunológico e o cardiorrespiratório	Realizar exercícios físicos, com atenção ao risco de contaminação pelo coronavírus, evitando locais lotados
Imunização	Vacinação

Fonte: adaptada de Gupta *et al*., (2020).

Tratamento

Até o momento nenhum tratamento específico para a Covid-19 se mostrou promissor. Grandes *trials* realizados desde o início da pandemia demonstraram que as tentativas até então empregadas se mostraram fúteis. Deste modo a abordagem preventiva se torna muito importante, assim como o controle das doenças crônicas (GUPTA *et al*., 2020).

No âmbito do diabetes, o bom controle glicêmico continua sendo extremamente importante em qualquer paciente com Covid-19, visto que, a disglicemia é sabidamente um fator de risco independente para complicações na internação e que levam à mortalidade (KUMAR *et al*., 2020). Os medicamentos abordados na Tabela 2, discutidos a seguir, são conhecidos pela comunidade científica em relação a sua eficácia no tratamento do diabetes, mas possuem sua prescrição alterada no contexto pandêmico da Covid-19.

Os inibidores do co-transportador de glicose 2 (SGLT2) atuam no rim para reduzir o nível glicêmico no sangue e tem seu uso recomendado por indivíduos com DM 2. A sua ação reduz infiltrados de células inflamatórias endoteliais, diminuindo os níveis de expressão de RNAm para

algumas citocinas e quimiocinas, como proteínas quimioatrativas de monocitos 1 (MPC1), TNF-α e IL-6 (LIM *et al.*, 2020). Contudo, as terapias com os SGLT2 também podem aumentar o risco de cetoacidose diabética (CAD), especialmente em pacientes com idade mais avançada e com uso prévio por muito tempo, indicando sua descontinuação em doenças agudas, incluindo a infecção grave da Covid-19 (BARBER, 2020).

Tabela 2. Uso de medicamentos antidiabéticos em pacientes com DM 2 infectados pelo SARS-CoV-2.

Não infectado e vivendo em ambiente com COVID-19	Doença ambulatorial leve	Hospitalizado: doença moderada	Hospitalização: doença grave (internado na UTI)	
INSULINA	INSULINA	INSULINA	INSULINA	USO RECOMENDADO
METFORMINA	INIBIDOR DPP4	INIBIDOR DPP4	INIBIDOR DPP4	
TZD	METFORMINA	METFORMINA		
INIBIDOR DE DPP4	ANÁLOGOS DE GLP1	ANÁLOGOS DE GLP1		
ANÁLOGOS DO GLP1				
α- GLUCOSIDAS INIBIDORES				
SULFONILUREIA	SULFONILUREIA	SULFONILUREIA	SULFONILUREIA	PODE SER USADO, MAS COM CAUTELA
INIBIDOR DO SGLT2	INIBIDOR DO SGLT2	α- GLUCOSIDAS INIBIDORES	ANÁLOGOS DO GLP1	
	TZD		α- GLUCOSIDAS INIBIDORES	
	α- GLUCOSIDAS INIBIDORES			
		TZD	SULFONILUREIA	USO NÃO RECOMENDADO
		INIDIBOR DO SGLT2	TZD	
			INIDIBOR DO SGLT2	

Fonte: adaptada de Lim *et al.*, (2020).

Atualmente, não existem dados que assegurem efeitos diferenciais que os antidiabéticos já conhecidos podem exercer no curso de evolução da Covid-19. A metformina tem ação imunomoduladora e antiproliferativa em virtude da inibição da proteína quinase, ativada pelo monofosfato de adenosina (AMP) e mostrou um papel protetor na pneumonia em modelo de camundongos (KUMAR *et al.*, 2020). Embora ela seja a terapia de primeira linha para indivíduos diabéticos, quando combinadas a outras terapias no processo de recuperação da Covid-19, pode ter efeitos colaterais potenciais de acidose láctica, com risco aumentado no contexto de insuficiência renal, cardíaca e hepática; hipotensão arterial e doença aguda. Por isso, a descontinuidade da metformina, de maneira temporária, pode ser indicada (BARBER, 2020).

A insulina tem sido recomendada usando infusores, o que mostrou reduzir significativamente os níveis de citocinas inflamatórias e melhorar o prognóstico (LIM *et al.*, 2020). O peptídeo 1 semelhante ao Glucagon (GLP 1) tem seu uso bastante estabelecido para a prevenção de doenças renais e cardiovasculares (LIM *et al.*, 2020). Ademais, essa classe oferece

benefícios secundários para a redução da pressão arterial sistêmica (PAS) e perda de peso e, ao contrário do acontece com a metformina e com os inibidores do SGLT2, não há recomendação equivalente sobre suspensão do GLP 1 durante o quadro agudo de Covid-19. Todavia, em um cenário de comprometimento da função renal, há indicação de retirada temporária (BARBER, 2020).

CONCLUSÃO

Na conjuntura da pandemia do novo coronavírus, observa-se na literatura, o consenso de que o diabetes *mellitus* é um fator de risco ao paciente com Covid-19, associado à maior mortalidade. Em razão disso, é essencial que os profissionais da área da saúde tenham uma maior atenção às comorbidades dos pacientes com tal infecção viral, já que esses enfermos possuem um processo inflamatório mais acentuado, decorrente da resposta irregular do sistema imunológico.

Assim, indivíduos portadores de DM devem controlar as comorbidades para evitar um quadro fisiopatológico desfavorável ao sistema imune no curso da Covid-19, principalmente evitando sua evolução para a forma mais grave. Apesar do grande avanço no entendimento da relação entre essas patologias, ainda são necessárias mais pesquisas para que ocorra uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos. Dessa forma, informações sobre como o DM pode ser prejudicial aos pacientes que venham a adoecer de Covid-19 são indispensáveis, pois a conscientização do paciente é fundamental motivando-o para o autocuidado em relação à exposição ao vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, A.; *et al.* Diabetes and Covid-19: A systematic review on the current evidences. Diabetes research and clinical practice, v. 166, n. 1, p. 108347, Aug. 2020.

AGGARWAL, G.; *et al.* Diabetes *mellitus* association with coronavirus disease 2019 (Covid-19) severity and mortality: a pooled analysis. Journal of diabetes, v. 12, n. 11, p. 851-855, July. 2020.

AZAR, W.S.; *et al.* Covid-19 and diabetes *mellitus*: how one pandemic worsens the other. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, v. 21, n. 4, p. 451-463, Aug. 2020.

BARBER, T.M. Covid-19 and diabetes *mellitus*: implications for prognosis and clinical management. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, v. 15, n. 4, p. 227-236, May. 2020.

BORNSTEIN, S.R.; *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with Covid-19. The lancet Diabetes & endocrinology, v. 8, n. 6, p. 546-550, June. 2020.

BOUHANICK, B.; *et al.* French society of pharmacology, therapeutics (SFPT). Diabetes and Covid-19. Therapie, v. 75, n. 4, p. 327-333, Aug. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada. Brasília, 2020.

CHEE, Y.J.; *et al.* Dissecting the interaction between Covid-19 and diabetes *mellitus*. Journal of diabetes investigation, v. 11, n. 5, p. 1104-1114, June. 2020.

CUSCHIERI, S.; GRECH, S. Covid-19 and diabetes: The why, the what and the how. Journal of Diabetes and its Complications, v. 34, n. 9, p. 107637, Sept. 2020.

DESAI, R.; *et al.* Covid-19 and diabetes *mellitus*: A need for prudence in elderly patients from a pooled analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 683-685, Aug. 2020.

ERENER, S. Diabetes, infection risk and Covid-19. Molecular Metabolism, v. 39, n. 1, p. 101044, Sept. 2020.

IDF- International Diabetes Federation. Diabetes atlas. International Diabetes Federation, 2020. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/en/ resources/. Acesso em: 25 de janeiro de 2021.

GUPTA, R.; *et al.* Clinical considerations for patients with diabetes in times of Covid-19 epidemic. Diabetes & metabolic syndrome, v. 14, n. 3, p. 211, Marc. 2020.

HOLMAN, N.; *et al.* Risk factors for Covid-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, v. 8, n. 10, p. 823-833, Oct. 2020.

HUANG, I.; *et al.* Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in Covid-19 pneumonia–a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 395-403, Aug. 2020.

HUSSAIN, A.; *et al.* Covid-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes research and clinical practice, v. 162, n. 1, p. 108142, Apr. 2020.

KUMAR, A.; *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of Covid-19? A meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 535-545, Aug. 2020.

LAVEZZO, E.; *et al.* Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature, v. 584, n. 7821, p. 425-429, June. 2020.

LIM, S.; *et al*. Covid-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nature Reviews Endocrinology, v. 17, n. 1, p. 11-30, Nov. 2021.

MA, R.C.W.; HOLT, R.I.G. Covid-19 and diabetes. Diabetic Medicine, v. 37, n. 5, p. 723–725, Apr. 2020.

MÜLLER, J.A.; *et al.* SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nature Metabolism, v. 3, n. 1, p. 149-165, Feb. 2021.

ORAN, D.P.; TOPOL, E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. Annals of internal medicine, v. 173, n. 5, p. 362-367, Sept. 2020.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Diabetes Mellitus. 2009. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=394:diabetes-mellitus&Itemid=463. Acesso em: 24 de janeiro de 2021.

PAL, R.; BHADADA, S.K. Covid-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 513-517, Aug. 2020.

PERIC, S.; STULNIG, T.M. Diabetes and Covid-19: Disease—Management—People. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 132, n. 13, p. 356-361, May. 2020.

PINTO, L.; BERTOLUCI, M. Type 2 diabetes as a major risk factor for Covid-19 severity: a meta-analysis. Archives of endocrinology and metabolism, v. 64, n. 3, p. 199-200, June. 2020.

RODACKI, M. Severity of Covid-19 and diabetes mellitus: there is still a lot to be learned. Archives of Endocrinology and Metabolism, v. 64, n. 3, p. 195-196, June. 2020.

RUBINO, F.; *et al.* New-onset diabetes in Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 8, p. 789-790, Aug. 2020.

SILVA, A.; *et al.* Manifestações clínicas e laboratoriais da Covid-19 em pessoas com diabetes: revisão integrativa. Revista Enfermagem Atual In Derme, v. 93, n. 1 p. 1-15, ago. 2020.

SINGH, A.K.; *et al.* Diabetes in Covid-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 303-310, Aug. 2020.

TREVISANI, V.; *et al.* Covid-19 and Type 1 Diabetes: Concerns and Challenges. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, v. 91, n. 3, p. 2020033, Sept. 2020.

WU, Z.; *et al.* Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, Feb. 2020.

ZHOU, J.; TAN, J. Diabetes patients with Covid-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. Metabolism, v. 107, n. 107, p. 154216, Marc. 2020.

DIABETES *MELLITUS* E COVID-19: COMPLICAÇÕES E MORTALIDADE

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.
[1]Discentes do Curso de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.

AUTORES

IGOR YURY SILVA[1]
ANNA CARLINDA ARANTES DE ALMEIDA BRAGA[1]
ANA ELISA CHOUCAIR HOSKEN ARÃO[1]

Palavras-chave: *diabetes mellitus; coronavirus; infecções por coronavírus.*

INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um conjunto de doenças metabólicas e crônicas caracterizadas pela hiperglicemia gerada por secreção deficiente de insulina pelas células beta do pâncreas ou resistência periférica à ação da insulina. As principais classificações são: do tipo 1, tipo 2, a gestacional e outros tipos específicos como em consequência a doenças pancreáticas, a indução de fármacos, a infecções, entre outros. A apresentação fisiopatológica da doença envolve complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doenças cardiovasculares), destacando-se a importância de um cuidado contínuo pela equipe multiprofissional (ADA, 2020).

Essa preocupação acerca dos indivíduos diabéticos é aumentada na presença de outras comorbidades associadas. Com a atual crise do coronavírus, estudos avaliam o prognóstico e o desenvolvimento da infecção nesses pacientes diabéticos. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde considerou o coronavírus uma pandemia devido a sua rápida propagação e alarmante gravidade. Chamada de doença do Coronavírus de 2019 (Covid-19), essa patologia é causada pelo Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que teve origem na cidade de Wuhan, na China (KUMAR *et al.*, 2020). O curso clínico da Covid-19 é heterogêneo por apresentar quadros assintomáticos e sintomáticos que podem ser leves, graves ou críticos. Nos casos mais graves o paciente pode apresentar pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda, necessidade de ventilação invasiva, falência de múltiplos órgãos e óbito (HUANG *et al.*, 2020).

A fisiopatologia do vírus pode envolver um estado inflamatório agudo, observado em exames com o aumento de citocinas inflamatórias que gera diversas mudanças no sistema imune do infectado, levando à hiperglicemia (GIANCHANDANI *et al.*, 2020). Por ter certa semelhança no processo inflamatório, a sobreposição dos efeitos da Covid-19 com o DM é um fator de

preocupação, já que pacientes diabéticos apresentam inflamações crônicas e variabilidade de glicemia que levam à danos teciduais (FELDMAN *et al.*, 2020).

Estudos indicam que os indivíduos acometidos com as duas patologias apresentam maior risco de pneumonia grave, resposta inflamatória descontrolada, aumento de enzimas de dano tecidual e estado de hipercoagulabilidade aumentado. Esses efeitos favorecem tempestades inflamatórias que levam à quadros mais graves do atual coronavírus (GUO *et al.*, 2020). Ao considerar a importância dessa fisiopatologia, o objetivo do presente estudo foi o de analisar a associação do DM com o vírus SARS-CoV-2, abordando a gravidade da infecção, as complicações e a mortalidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de janeiro à fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: P*ubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane.* Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus*; coronavírus; *immunology.* Desta busca foram encontrados 45 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas dos últimos 5 anos que envolvessem estudos em humanos e estudos da *American Diabetes Association*, nos idiomas inglês e português; 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 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a fisiopatologia da DM somada à infecção pelo SARS-COV-2, quadro clínico, evolução e prognóstico desses pacientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Está bem consolidado que a infecção da Covid-19 apresenta uma heterogeneidade nas manifestações que podem cursar com sintomas leves à desfechos graves como a pneumonia grave, síndrome da angústia respiratória aguda e morte (HUANG *et al.*, 2020). Entre os possíveis motivos associados para justificar um pior prognóstico, destaca-se o DM, doença metabólica crônica com acometimento multissistêmico, capaz de apresentar graves complicações, além do aumento da mortalidade (KLINGER *et al*., 2020).

Nesse sentido, os estudos apresentaram limitações ao buscar a associação dos desfechos graves da infecção causada pela Covid-19 com o DM como fator independente, uma vez que, é comum a presença de outras comorbidades associadas ao diabetes como: hipertensão arterial, obesidade, doenças cardíacas, além da idade avançada (DESAI *et al*., 2020). Cada um desses fatores de risco tem demonstrado potencial agravante da infecção, impactando diretamente em desfechos deletérios (KUMAR *et al*., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) para entrar na célula do hospedeiro. No entanto, há estudos que apontam que o vírus também se liga à exoprotease dipeptidil peptidase IV, conhecida como CD 26, receptor transmembrana presente em várias células do organismo, entre elas, as do trato respiratório. Assim, as várias possibilidades de expressão dessas enzimas seriam capazes de justificar as variações da infecção da Covid-19 (RAHA *et al*., 2020).

A enzima CD 26 está presente na maioria das células, principalmente nas do sistema imune (linfócitos T e células NK) e está intimamente ligada ao metabolismo da glicose. Além de estar na membrana celular, também é encontrada na forma solúvel em fluidos biológicos, ainda ativa. Estudos apontam que alterações relevantes dessas enzimas estão presentes em doenças como diabetes *mellitus* tipo 2, infecções virais, além de idade avançada e podem estar associadas com um maior risco de infecção pelo SARS-CoV-2 (RAHA *et al*., 2020).

Além disso, as condições de estresse elevado com aumento da liberação de hormônios hiperglicêmicos (catecolaminas e glicocorticóides) podem ser desencadeadas pela infecção por Covid-19 em diabéticos. Diante desse fator, a ocorrência de elevados níveis de glicose no sangue e a sua variabilidade anormal pode ser notada. De maneira contrária, não se tem ainda, o conhecimento exato de como a resposta inflamatória e imunológica ocorre em pacientes com diabetes, tampouco do mecanismo envolvido na alteração da virulência do SARS-CoV-2. Isso pode ser explicado por uma possível relação com a hiper ou hipoglicemia e pela teoria de que o próprio vírus interfere na secreção de insulina ou no controle glicêmico (HUSSAIN *et al.;* 2020).

Diabetes e complicações associadas indicam relação com o aumento do risco de morbimortalidade durante as infecções agudas, devido às funções imunes inata e humoral suprimidas (SINGH *et al*., 2020). A condição inflamatória crônica no diabetes, caracterizada por alterações metabólicas e vasculares, pode interferir na resposta aos patógenos. Além disso, promove a síntese aumentada de produtos de glicosilação e de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e estimula a produção de moléculas de adesão em meio à inflamação tecidual. Dessa forma, esse processo é capaz de participar do mecanismo que predispõe às infecções e potencializar preditores de mau prognóstico em diabéticos (HUSSAIN *et al.*, 2020).

Nesse sentido, Kumar *et al.*, (2020), ressaltam que pacientes diabéticos com Covid-19 possuem duas vezes mais chances de apresentar a forma grave da doença, assim como a maior probabilidade de evoluir para óbito (quase que duplicada), demonstrando importante vulnerabilidade. Singh *et al*. (2020) também apontam um aumento da incidência e da gravidade da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes diabéticos, destacando a importância do tratamento e do manejo adequado.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de mais estudos acerca da relação entre diabetes *mellitus* e a Covid-19 mostra-se necessário diante dos resultados obtidos na análise das literaturas. Percebe-se que, uma possível investigação criteriosa dos níveis séricos de enzimas em pacientes diabéticos com infecções virais pode servir como norteadora de infecção pelo coronavírus.

O controle adequado do diabetes demonstra ser um importante fator da manutenção da condição inflamatória e dos potenciais prejuízos associados à contaminação pelo vírus e ao prognóstico. Ademais, apesar de não ser evidente que diabéticos apresentam maior risco em contrair o SARS-CoV-2, torna-se perceptível questionar sobre a predição do diabetes *mellitus* para a piora clínica e, nesse sentido, é imprescindível adotar medidas protetivas e não retardar possíveis intervenções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care, v. 43, Supl. 1, p. 14-31, Jan. 2020.

DESAI, R.; *et al*. Covid-19 and diabetes *mellitus*: a need for prudence in elderly patients from a pooled analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 8, p. 683-685, July. 2020.

FELDMAN, E.L.; *et al.* Covid-19 and diabetes: a collision and collusion of two diseases. Diabetes, v. 69, n. 12, p. 2549-2565, Dec. 2020.

GIANCHANDANI, R.; *et al.* Managing hyperglycemia in the Covid- 19 inflammatory storm. Diabetes, v. 69, n. 10, p. 2048-2053, Oct. 2020.

GUO, W.; *et al*. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of Covid-19. Diabetes/metabolism research and reviews, v. 36, n. 7, p. 1-9, Marc. 2020.

HUANG, I.; *et al*. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia–a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 395-403, July. 2020.

HUSSAIN, A.; *et al.* Covid-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes research and clinical practice, v. 162, n. 2020, p. 108142, Apr. 2020.

KLINGER, M.; *et al.* Diabetes mellitus and recommendations against Covid-19. BEPA, v. 17, n. 202, p. 49-54, Oct. 2020.

KUMAR, A.; *et al*. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of Covid-19? A meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 535-545, July. 2020.

RAHA, A.A.; *et al*. Investigation of CD26, a potential SARS-CoV-2 receptor, as a biomarker of age and pathology. Bioscience Reports, v. 40, n. 12, p. nd, Dec. 2020.

SINGH, A.K.; *et al*. Diabetes in Covid-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 14, n. 4, p. 303-310, July. 2020.

RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DO DIABETES *MELLITUS* DESCOMPENSADO NO AGRAVAMENTO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

AUTORA

ALINE CASTRO DE ALMEIDA[1]

Palavras-chave: *agravamento; diabetes mellitus; retinopatia diabética.*

INTRODUÇÃO

A retinopatia é das complicações mais comuns e está presente tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, especialmente em pacientes com longo tempo de doença e mau controle glicêmico. Quando culmina em perda visual é considerada agravada e constitui fator importante de morbidade com elevado impacto econômico, uma vez que, a retinopatia diabética é a causa mais frequente de cegueira adquirida. A fisiopatologia das alterações microvasculares do tecido retiniano está relacionada à hiperglicemia crônica que leva às alterações circulatórias como a perda do tônus vascular, alteração do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular e consequentemente extravasamentos e edemas e, por fim, obstrução vascular que leva à neovascularização, com vasos frágeis que se rompem, levando a hemorragias e descolamento da retina. O controle metabólico e pressórico estrito pode retardar a progressão da retinopatia (BOSCO, 2005).

Em relação à patogenia, as possíveis causas das alterações anatômicas da retina são agrupadas em 3 categorias: bioquímicas, hemodinâmicas, endócrinas. As categorias interagem entre si e apresentam sequência temporal, sendo a bioquímica a anormalidade mais consistentemente ligada ao início destas alterações. No quesito classificação, a Retinopatia Diabética (RD) é clinicamente dividida em dois estágios principais, RD não proliferativa (RDNP), também chamada de retinopatia *background*, e RDP. É importante compreender os aspectos fisiopatológicos da retinopatia diabética para entender as razões de uma complicação no diagnóstico ou o seu agravamento devido à descompensação do diabetes *mellitus* (DM).

Fisiopatologia da retinopatia diabética no diabetes *mellitus*

A hipóxia tecidual acompanhada da perda da autorregulação dos vasos retinianos são fatores desencadeante da retinopatia diabética (RD). Segundo Boelter (2003), a hiperglicemia é fator associado na ocorrência de dano celular mediado por alterações no metabolismo da aldose-redutase, fatores vasoproliferativos produzidos pela retina (VEGF), hormônio de crescimento, anormalidades eritrocitárias, plaquetárias e na viscosidade sanguínea. A RD tem início nos capilares retinianos

devido o comprometimento da barreira hematorretiniana, levando às alterações fundoscópicas de curso progressivo leve (caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular), moderado e grave (caracterizado pela oclusão vascular e consequente proliferação fibrovascular com a formação de neovasos na retina e face posterior do vítreo) e cicatrização.

A hiperglicemia desencadeia uma cascata de eventos culminando no prejuízo do fluxo sanguíneo em vasos retinianos, levando à formação de microaneurismas, perda de células endoteliais e periquitos (células de suporte e reparação do endotélio capilar). Devido a isso, com a quebra da barreira hematorretiniana há a isquemia e aumento da permeabilidade vascular. Esses eventos levam à neovascularização, edema macular e ao aumento da produção de Fatores Vasoproliferativos produzidos pela retina VEGF e de inúmeras citocinas inflamatórias. Ademais, os níveis de VEGF, molécula central na quebra da barreira hematorretiniana e no desenvolvimento de edema macular, estão diretamente relacionados à severidade do DM. Diversos estudos demonstraram que o DM está associado com as modificações vasculares tipicamente encontradas na RD, incluindo dilatação, tortuosidade, áreas de não perfusão e formação de microaneurismas. Além disso, o VEGF ainda está associado ao recrutamento de células de defesa para vasos retinianos, promovendo a produção de citocinas inflamatórias (WANG; LO, 2018).

Na retina de um paciente com DM, há uma alteração da resposta à insulina, tal como existe nos tecidos periféricos. Isto tem como consequência a diminuição do *signalin*g do PEDG (fator de crescimento derivado das plaquetas), o que causa uma diminuição do estímulo à sobrevida dos pericitos. Posteriormente, verificam-se alterações microestruturais e funcionais em nível vascular e neuronal, o estado inflamatório crônico da retina. A hiperglicemia culmina na acumulação de fluido no espaço extravascular, isquemia, proliferação de vasos anormais e cegueira. Na RD as primeiras alterações histológicas ocorrem em nível dos capilares retinianos com espessamento da membrana basal, perda dos pericitos e alteração das *tight junctions*, o que leva a uma incompetência da barreira hematorretiniana interna, ocasionando a hiperpermeabilidade vascular e os fenômenos vaso-oclusivos (HENRIQUES, 2015).

Há vários mecanismos bioquímicos que implicam na ativação da hiperglicemia crônica, tais como: a via dos poliois, a acumulação de produtos de glicosilação avançada (AGE), a ativação da proteína cinase C (PKC) e a leucostase. Todas essas vias promovem o estresse oxidativo, a disfunção vascular e o aparecimento de citocinas pró-inflamatórias como o VEGF, o TNF α, o óxido nítrico (NO), a prostaciclina, o IGF-1, o NF-kB, o PlGF, as interleucinas 1 e 6, dentre outros. Contudo, há outro mecanismo responsável pelo edema na RD, relaciona-se com a desregulação da atividade transportadora das moléculas de água, resultante da intensa atividade metabólica retiniana pelas células de Müller, devido a alteração na atividade dos canais da água (aquaporina – AQP4) e dos canais de potássio (Kir2.1, Kir4.1) (BOSCO, 2005).

Vale acrescentar a relação do sistema renina-angiotensina (RAS) ser regulada positivamente para RD. O RAS age na permeabilidade vascular, angiogênese e na ativação de VEGF. A função do RAS envolve a circulação da renina liberada pelas células justaglomerulares do rim que cliva o substrato inativo, angiotensinogênio, para angiotensina I (Ang I), a enzima conversora de angiotensina (ECA) e converte Ang I em angiotensina II (Ang II). Dessa maneira, os produtos da glicação avançada (AGEs) são formados pela glicação não enzimática dos grupos amino de

macromoléculas, os quais contribuem para a perda dos pericitos, formação do microaneurisma e dano endotelial vascular. Além disso, a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o estresse oxidativo levam ao dano da vasculatura retiniana, bem como mudanças no fluxo sanguíneo na retina. O que pode contribuir para a ocorrência de danos nos capilares da retina, entretanto, permanece controverso se o fluxo sanguíneo na retina está diminuído ou aumentado, pois há vários estudos que indicam que ambas as situações podem ocorrer. A leucostase (leucócitos ligados à parede endotelial) causa oclusão capilar devido aos O-glicanos que funcionam como ligantes para moléculas de adesão envolvidas no processo, gerando mudança na expressão de carboidratos (O-glicanos) na superfície de leucócitos. Com o rolamento de leucócitos em células endoteliais ativadas, os O-glicanos são sintetizados e modificados pelo núcleo da enzima Golgi inflamatória 2 I, 6-N-acetilglucosaminiltransferase (C2GNT) (TARR, 2013).

Patogênese da retinopatia diabética no diabetes *mellitus*

As possíveis causas das alterações anatômicas da retina são agrupadas em 3 categorias: bioquímicas, hemodinâmicas e endócrinas, as quais interagem entre si e apresentam sequência temporal. De modo que a bioquímica é a anormalidade mais consistentemente ligada ao início destas alterações. No que se refere à via dos polióis, esta é considerada importante no aspecto patogênico devido à captação de glicose pelo tecido da retina que independe da insulina. Dessa maneira, os níveis de glicose nesse tecido estão em equilíbrio com a glicemia plasmática, logo, a hiperglicemia ativa a via dos polióis que convertem a glicose em sorbitol, através da aldose redutase e o sorbitol em frutose, pela ação da sorbitol desidrogenase. Vale ressaltar que, o aumento na concentração intracelular de sorbitol na retina resulta em efeitos osmóticos adversos, os quais levam ao aumento do influxo de líquido para o local mais concentrado, alterações na permeabilidade da membrana e subsequente início da patologia celular. Ademais, o acúmulo de sorbitol intracelular está ligado à depleção de mioinositol que determina a redução do metabolismo do fosfoinositol e leva à disfunção celular lesões anatômicas. Ainda relacionado com a via dos polióis, por haver depleção dos níveis de NADPH e NAD, uma vez que, o NADPH reduzido promove o acúmulo de radicais livres nos pacientes diabéticos, gerando o estresse oxidativo que está intimamente ligado ao desenvolvimento de complicações do DM (BOSCO, 2005)

Ademais, outro fator contribuinte para a patogênese das complicações do DM é a glicação não enzimática, onde a hiperglicemia leva à glicação de proteínas e lípides, cuja oxidação produz glicotoxinas e produtos de glicosilação avançada (PFGA). Sabe-se que o PFGA é encontrado no plasma, na parede dos vasos e tecidos e atuam através de receptores expressos no endotélio, promovendo o aumento da permeabilidade vascular e trombogenecidade. No entanto, o aumento nos níveis dos PFGA correlaciona-se com a duração do DM, a gravidade das complicações e o estresse oxidativo. Algumas condições podem favorecer a adesão dos leucócitos aos capilares, como por exemplo, a redução na pressão de perfusão que ocorre nos estágios iniciais do DM devido à vasoconstrição, à diminuição da luz do vaso por edema perivascular e o edema do endotélio. É evidente que todas estas situações levam à liberação de fatores quimiotáticos e à expressão de moléculas de adesão (BOSCO, 2005; ENGERMAN, 1989).

A formação de microaneurismas é considerada a primeira lesão clinicamente observável da retinopatia diabética e estão associados à sua progressão. Há várias formas morfológicas de microaneurismas descritas, incluindo os tipos de paredes finas ou hipocelulares; hipercelulares e densos; acelulares ou hialinizados. Sabe-se que as formas celulares geralmente contêm células polimorfonucleares e monócitos acumulados. Em pacientes diabéticos, os microaneurismas estão frequentemente localizados dentro da retina temporal, a montante de grandes áreas de não perfusão capilar, dessa maneira, age como uma ponte na oclusão capilar. A perda do pericito é característica da RD precoce e se apresenta como um espaço vazio em forma de balão saliente na lateral da parede do capilar. A perda de pericitos é particularmente importante, uma vez que, controlam a proliferação de células endoteliais e regulam o tônus vascular. Dessa maneira, há o enfraquecimento da parede capilar e a formação de microaneurismas. Além disso, na RD há a formação de capilares acelulares, estas lesões resultam da necrose dos pericitos e das células endoteliais. No microaneurisma na RD há o espessamento da membrana basal capilar. A função da membrana basal inclui o suporte estrutural, o controle da permeabilidade dos vasos, a proliferação celular e expressão gênica, além de atuar como um reservatório de ligação para vários fatores de crescimento. No entanto, na presença do diabetes *mellitu*s descompensado, a hiperglicemia estimula a síntese de fibronectina, colágeno IV e laminina, culminando no aumento do espessamento da membrana, comprometendo o campo visual de alcance da retina (TARR, 2013)

Um ponto muito importante a ser ressaltado é o fator vascular de crescimento endotelial (VEGF). A combinação das alterações bioquímicas e hemodinâmicas leva à hipoperfusão da retina, o desenvolvimento de anóxia e extravasamento vascular. No período de hipóxia, que ocorre em algumas áreas da retina, pode tanto estimular a produção quanto facilitar a ação dos fatores de crescimento que irão desencadear a angiogênese, dentre eles o mais específico é o VEGF. Este fator de crescimento (VEGF) é uma proteína com propriedade de induzir mitose e inclusive a quimiotaxia, bem como a síntese de matriz extracelular e diferenciação celular. A relação desses fatores na RD, por meio dos fatores de crescimento oculares pró-angiogênicos são: a) O VEGF é conhecido por induzir hiperpermeabilidade em microvasos ou a quebra da barreira hematorretiniana (alteração funcional mais precocemente observada na retinopatia simples); b) A produção do VEGF é aumentada pela isquemia e a neovascularização é quase sempre associada à hipoperfusão ou ausência de perfusão capilar; c) O número de receptores para VEGF nas células endoteliais da retina é substancialmente maior do que nas células endoteliais de outros tecidos e aumenta em resposta à hipóxia; d) O VEGF é difusível e solúvel em água, portanto, causa neovascularização não só na retina, mas também nos tecidos oculares anteriores como a íris e a córnea (NENTWICH; ULBIG, 2015; BOSCO, 2005).

A oclusão capilar causa isquemia retiniana e níveis aumentados do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), os quais são responsáveis pelo desenvolvimento de neovascularização e o estágio proliferativo da retinopatia diabética. Alterações bioquímicas como o estresse oxidativo, a ativação da proteína quinase C e a formação de produtos de glicação foram detectadas como uma resposta da retina à hiperglicemia. Ademais, o kinin B1 e B2 atuam para aumentar a permeabilidade vascular, a infiltração de leucócitos e inflamação, especialmente o kinin B1, que é quase inexistente

no tecido normal, mas é regulado positivamente na retina de pacientes diabéticos (NENTWICH; ULBIG, 2015).

Em relação à neovascularização, a fisiopatogenia da angiogênese envolve uma sequência coordenada de eventos que são influenciados por sinais biológicos (hipóxia), fatores mecânicos (alterações de fluxo, pressão e formato da célula sanguínea). Toda neovascularização pós-natal que ocorre no tecido vascular ocular é considerada patológica, pois surge apenas em consequência de doenças como o DM e a oclusão da veia central da retina. A obstrução vascular leva à hipoperfusão tecidual e caracteriza a retinopatia diabética. Alguns estudos utilizando o modelo experimental de retinopatia diabética demonstram que os granulócitos podem induzir a obstrução vascular. Estas informações, somadas às de outro estudo citado por Bosco (2005), mostram o aumento nos níveis circulantes de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) nos indivíduos com DM, sugerindo a contribuição destes na obstrução capilar e injúria vascular. Dessa maneira, a resultante hipóxia tecidual estimula a produção de fatores de crescimento. Sendo o fator de crescimento vascular do endotélio o mais importante na angiogênese retiniana (NENTWICH; ULBIG, 2015; BOSCO, 2005).

Além dos fatores de crescimento, as citocinas inflamatórias que atuam no sistema imune e no processo inflamatório também apresentam atividade pró-angiogênica, como as interleucinas, o TNF-α e os interferons α e γ. Contudo, os vasos neoformados não cumprem a função de barreira hematorretiniana devido ao fato de perderem suas células murais, os pericitos, e se tornarem acelulares. Desta forma, permitem o extravasamento de componentes séricos, pois estes capilares possuem endotélio muito fino, o que os torna frágeis e fáceis de romper, causando hemorragia dentro da cavidade vítrea (HENRIQUES, 2015; TARR, 2013; BOSCO, 2005). *T*oda a retina e o sistema neurovascular são prejudicados pelo diabetes mellitus, resultando na perda de acoplamento neurovascular, neurodegeneração e neuroinflamação, no entanto, pode ser evitado se o DM estiver controlado (NENTWICH; ULBIG, 2015).

Classificação da retinopatia diabética

A retinopatia diabética pode ser dividida em dois estágios principais: não proliferativa (RDNP) e proliferativa (RDP), dependendo da presença ou ausência de vasos sanguíneos anormais a partir da retina e nervo óptico, respectivamente. Pode existir grande chance de progressão de uma RDNP para uma RDP, cujo risco é tão maior quanto é a severidade da RDNP. O estágio inicial da RD é denominado de retinopatia de fundo e é caracterizado por: edema retiniano, microaneurismas capilares, hemorragias e exsudatos. A próxima fase é a pré-proliferativa, caracterizada por exsudatos algodonosos ou áreas de infarto retiniano com isquemia progressiva. A fase final é descrita como proliferativa marcada pela neovascularização da retina, disco óptico e íris, inclusive incorrendo no risco de complicações como a hemorragia vítrea e o descolamento tracional da retina que levam à cegueira (SILVEIRA, 2018; BOSCO, 2005; CORRÊA; EAGLE, 2005).

A RDNP é caracterizada por alterações intrarretinianas associadas ao aumento da permeabilidade capilar e à oclusão vascular que pode ocorrer ou não, nesta fase. É visto que nesta fase é marcada por microaneurismas, edema macular e exudatos duros (extravasamento de

lipoproteínas). Esse cenário é esperado em quase todos os pacientes com aproximadamente 25 anos de DM (BOSCO, 2005). A progressão da RDNP está associada à presença de extensas áreas de isquemia capilar caracterizada pelos exsudatos algodonosos (redução do fluxo axoplasmático das células da camada de fibras nervosas); veias tortuosas e dilatadas em formato de contas; hemorragias na superfície da retina (hemorragia em chama de vela) e pelas anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAS, ou seja, *shunts* arteriovenosos associados às áreas de exclusão capilar). Caso ocorram todas essas características supracitadas da RDNP, configura-se o estágio mais avançado da forma não proliferativa, também chamada de fase pré-proliferativa (CORRÊA; EAGLE, 2005).

Em resposta a essa intensa isquemia há a liberação de substâncias vasoativas, principalmente dos fatores de crescimento que estimulam o surgimento de neovasos. Quando a neovascularização aparece na interface vítrea da retina, a retinopatia é considerada como estágio proliferativo, a chamada RDP. A neovascularização origina-se, usualmente, no disco óptico ou nas grandes veias da retina, podendo estender-se para o vítreo. É um estágio grave, pois o rompimento dos vasos neoformados pode causar sangramentos maciços na cavidade vítrea ou no espaço pré-retiniano, resultando no aparecimento de sintomas visuais como os "pontos flutuantes" ou "teias de aranha" no campo visual, ou ainda, na perda da visão se não tratado em tempo. No que se refere à RDP, a forma proliferativa pode ser precedida ou não, pela forma não proliferativa, podendo ainda ser dividida em inicial, de alto risco e grave. Existe um risco de aproximadamente 75% de progressão para formas graves ao longo de 5 anos, estando associada à perda visual aguda reversível, quanto à crônica (SILVEIRA, 2018).

A retinopatia diabética é a manifestação retiniana de uma microangiopatia sistêmica generalizada, observada na forma de edema de retina, exsudatos e hemorragias. As hemorragias intrarretinianas se apresentam em formatos variados, dependendo da localização do extravasamento sanguíneo, características da fase RDP. O edema retiniano e os exsudatos encontrados na retinopatia diabética de fundo refletem a quebra da barreira hematorretiniana que configura uma das lesões funcionais mais precoces em olhos diabéticos. Vale ressaltar que, essa barreira protege os delicados tecidos neurais (fotorreceptores) e as aderências juncionais das células endoteliais dos vasos retinianos constituem a parte interna ou intrarretiniana dessa barreira, impedindo o extravasamento dos vasos retinianos saudáveis. Além disso, o epitélio pigmentar da retina forma a parte externa dessa barreira. Qualquer falha na barreira hematorretiniana permitirá o acesso de fluido rico em lipídeos e proteína ao parênquima retiniano, causando edema e exsudação. Os exsudatos de característica moles ou algodonosos se tornam proeminentes na fase proliferativa da retinopatia diabética e servem como um marcador clínico de isquemia retiniana (SILVEIRA 2018). A perda visual aguda decorre da hemorragia intravítrea, a qual bloqueia a chegada de raios luminosos na retina. Esses sangramentos geralmente são reabsorvidos restaurando a visão espontaneamente, enquanto a perda visual permanente decorre do descolamento de retina ou isquemia macular (SILVEIRA, 2018; CORRÊA; EAGLE, 2005).

Durante a fundoscopia, que deve ser realizada após dilatação da pupila (midríase) para permitir a visualização de toda a retina, é possível avaliar se há presença ou não, e o grau da retinopatia diabética. As mudanças típicas observados na retinopatia diabética precoce (não PDR)

são micro aneurismas, hemorragias retinianas e exsudatos. No início, essas alterações são frequentemente encontradas ligeiramente temporais à área central da mácula, ocasionadas por perda da integridade vascular e de pericitos. No agravamento da RDNP podem ocorrer anomalias microvasculares intra retinianas, que representam dilatados e, portanto, durante fundoscopia capilares retinais visíveis que indicam um possível risco de neovascularização e retinopatia diabética proliferativa (NENTWICH; ULBIG, 2015).

A retinopatia diabética proliferativa é causada pelo aumento dos níveis intraoculares de VEGF em virtude da isquemia retinal pela oclusão capilar dos vasos retinais. Esta proliferação pode crescer no disco óptico (neovascularização no disco) ou em outro lugar na retina no vítreo. Caso esses novos vasos sanguíneos cresçam em direção ao ângulo da câmara anterior, podem obstruir a malha trabecular e aumenta a resistência à saída do humor aquoso e, consequentemente, na elevação da pressão intraocular seguida de atrofia óptica (glaucoma neovascular) (NENTWICH; ULBIG, 2015).

Frente ao exposto, o objetivo deste estudo foi o de descrever a relação entre a descompensação do diabetes *mellitus*, o surgimento ou o agravamento da retinopatia diabética, bem como os demais mecanismos e fatores de risco implicados neste contexto.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de janeiro a fevereiro de 2021. O método usado para a construção desta revisão integrativa seguiu as seguintes etapas: (a) identificação do temática a ser abordada; (b) estabelecimento de critérios para exclusão e inclusão das pesquisas selecionadas na literatura; (c) avaliação dos artigos que serão incluídos na revisão integrativa; (d) definição do conteúdo a ser extraído dos estudos selecionados, (e) construção da revisão sintetizando todo o conhecimento adquirido e (f) apresentação da síntese. A busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados: P*ubMed, Scielo e Medline.* Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus*; retinopatia diabética; agravamento. Desta busca foram encontrados 14 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos com temática principal sobre a relação do diabetes *mellitus* com a retinopatia diabética, disponibilizados de forma *on-line*, publicados nos idiomas inglês e português, no período específico de 1989 a 2018, estudos descritivos, analíticos ou revisão de literatura, ou ensaio clínico randomizado. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: os fatores de risco para a ocorrência e o agravamento da retinopatia diabética; diagnósticos preventivos e intervenções terapêuticas na retinopatia diabética avançada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores de risco da retinopatia diabética

A incidência da retinopatia diabética (RD) é reconhecidamente relacionada ao tempo de doença e ao controle metabólico do paciente diabético, que constitui o principal fator de risco para a sua ocorrência. Alguns estudos clínicos foram realizados a fim de demonstrar essa relação e obter evidências de que o adequado controle glicêmico pode prevenir ou retardar a retinopatia. Os fatores de risco podem ser classificados como genéticos (relacionados ao diabetes *mellitus*, o controle glicêmico e a nefropatia diabética (ND) e os nãos genéticos). São considerados fatores não ligados diretamente ao DM (hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, os fatores oculares e ambientais) (BOSCO, 2005; BOELTER, 2003).

O tempo de ocorrência (duração) do DM está fortemente associado com a frequência e severidade da RD. Um estudo prospectivo observacional realizado com pacientes portadores de DM tipos 1 e 2 desde 1980, avaliou pacientes portadores de DM tipo 2 não usuários de insulina (n=674) a fim de identificar a ocorrência de RD. Em pacientes com até dois anos com o DM a prevalência de RD foi de 23% em comparação com pacientes com mais de 15 anos de DM, cuja prevalência foi de 57,3%. Já em pacientes usuários de insulina, considerando os mesmos tempos de curso do DM (n=696), a prevalência foi de 30% e 84,5%, respectivamente. Assim, a duração do DM é um fator a ser considerado em todos os pacientes, independentemente do controle glicêmico ou do grau de comprometimento oftalmológico. A hiperglicemia é um fator de risco modificável e, segundo Esteves (2008), existem várias evidências que demonstram a importância do bom controle glicêmico para a prevenção da RD. Valores de HbA1c 1,5 vezes acima do limite superior ao valor de referência remetem a 2,5 vezes mais chances de desenvolver a RD não-proliferativa grave. Além disso, a HbA1c associada à incidência e progressão de qualquer tipo de RD convergem para a presença de edema macular. Esta relação independe de outros fatores de risco, como a duração do DM e a gravidade da RD (BOELTER, 2003).

Em relação à hiperglicemia plasmática como determinante de risco para RD foi evidenciado que, em apenas 3,5 anos após o diagnóstico de DM 2 a RD está presente em 12,6% dos pacientes. Mais importante ainda, cerca de 8% dos indivíduos com pré-diabetes já apresentam RD. Pode-se destacar que a importância do controle da glicemia em todos os estágios da RD e deve ser reforçada sua importância ao paciente para a prevenção da RD (ESTEVES, 2008).

Um estudo de caso-controle realizado no estado do Rio Grande do Sul avaliou fatores associados à RD proliferativa e à RD não proliferativa grave em 240 pacientes com DM tipo 2. O resultado demonstrou que a presença de microalbuminúria aumenta em 3,8 vezes a chance de o paciente apresentar uma forma grave de RD. Também foi observado que HAS é duas vezes mais frequente na população com DM, corroborando na patogênese da RD (BOELTER, 2003).

Pode-se inferir que o aumento da pressão arterial eleva a pressão intraluminar piorando o extravasamento da rede vascular e favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio e sua deposição na membrana basal do capilar. Deste modo, contribuindo para o dano

vascular e a isquemia retiniana que aumenta o risco do aparecimento ou da progressão da RD (BOELTER, 2003).

Em outro estudo transversal realizado com portadores de DM 2 demonstrou que valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg foram associados a maior prevalência e gravidade da RD. Neste sentido, pode-se inferir que a hipertensão sistólica parece ter um papel preponderante como fator de risco para a RD, sendo que esta associação com o desenvolvimento desta complicação foi também observada em outras populações.O aumento dos níveis pressóricos é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento e a progressão da RD em pacientes com DM, visto que seu controle retarda a evolução da RD (ESTEVES, 2008; BOELTER, 2003).

O controle dos principais fatores de risco conhecidos para a RD não é capaz de prevenir o aparecimento ou a progressão da RD na totalidade dos casos, como já foi demonstrado em grandes ensaios clínicos multicêntricos tanto para pacientes com DM tipo 1 quanto o DM tipo 2, justamente devido a existência de fatores genéticos relacionados à RD. De acordo com o autor Boelter (2003), uma sequência de polimorfismos de genes associados à RD estão relacionados aos fatores de risco ou a prováveis mecanismos patogênicos que levam às complicações microvasculares do DM. Dentre os quais se destacam os genes: aldose redutase, VEGF, glicoproteína de membrana plasmática α2β1 integrina (receptor plaquetário para colágeno) e gene do receptor para produtos de glicação avançada (RAGE). Já os polimorfismos dos genes da enzima óxido nítrico síntese endotelial, inibidor da ativação do plasminogênio 1 (PAI-1), apolipoproteína E, receptor β3-adrenérgico e glicoproteína de membrana plaquetária αIIbβ3 integrina (receptor plaquetário para fibrinogênio e fator de Von Willebrand) não foram associados à RD. Em relação ao polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), a associação com a RD não está estabelecida de forma definitiva. A avaliação da expressão gênica pode também ser utilizada para identificar genes associados à RD por meio da comparação da expressão de determinado gene em pacientes com diferentes graus de RD (ESTEVES, 2008).

Agravamento da retinopatia diabética no diabetes *mellitus*

A cegueira está associada à fase avançada da RD, representada pela RD proliferativa e suas manifestações: hemorragia pré-retiniana ou vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento tracional de retina, neovasos de íris e glaucoma neovascular. Quanto mais grave o estágio da RD, maior é o risco de redução grave da acuidade visual, além disso, a incidência de RD proliferativa é aproximadamente o dobro em pacientes com DM tipo 1 quando comparados aos pacientes com DM tipo 2. A proporção de pacientes com RD aumenta progressivamente com o tempo de DM, sendo que a maioria dos pacientes, em especial pacientes com DM tipo 1, apresentarão algum grau de RD após cerca de 20 anos com o DM. Entretanto, considerando a mesma duração de DM, a proporção de pacientes com RD proliferativa varia de 40% a 60%. Esta diferença na incidência de RD proliferativa e outros estágios de RD sugerem a existência de mecanismos patogênicos e fatores de risco próprios para a forma proliferativa da doença (BOELTER, 2003).

Conforme relatos de Bosco (2005) e Fong (2004), alguns estudos clínicos foram realizados com o intuito de demonstrar essa relação e obter evidências de que o bom controle glicêmico pode

prevenir ou retardar a retinopatia diabética. Uma das pesquisas mais importantes da literatura foi o Estudo Epidemiológico de Wisconsin para RD (WESDR), que estudou 2 coortes de pacientes com DM em paciente menores e maiores de 30 anos de idade, com ou sem insulinoterapia, por um período de 4 a 10 anos. O resultado demonstrou uma relação significativa entre os níveis de hemoglobina glicada e a incidência e progressão da retinopatia. O estudo constatou em 1441 pacientes com DM, que o grupo de pacientes que obteve um melhor controle glicêmico (HbA1c médio de 7,2%) por um período médio de 6,5 anos foi aquele submetido ao tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina, apresentou uma redução de 70,3% na incidência da retinopatia e uma redução de 56% de fotocoagulação com laser, quando comparado aos indivíduos que foram mantidos em terapia convencional com uma ou duas injeções diárias de insulina (HbA1c média de 9,1%). Após 4 anos do término do estudo se observou um estreitamento da diferença da HBA1c entre grupo previamente convencional (8,2%) e previamente intensivo (7,9%) e a incidência de retinopatia continuou a ser menor em pacientes com tratamento intensivo (*odds ratio* 75%, $p < 0,01$) (BOSCO, 2005).

Os efeitos benéficos e o impacto do controle glicêmico efetivo foram demonstrados também em estudos menores, como o *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS), realizado com 102 pacientes portadores de DM 1 e no estudo japonês Kumamoto, realizado com 110 pacientes portadores de DM 2 não obesos. Em ambos os estudos se observou uma redução significativa do risco de retinopatia em níveis semelhantes ao *Diabetes Control and Complications Trial* DCCT. A hipertensão arterial, uma comorbidade comum do DM é também um fator de risco importante para complicações macro e microvasculares, devendo ser tratada cuidadosamente (BOSCO, 2005; FONG, 2004).

Diagnósticos preventivos na retinopatia diabética

Os fatores de risco associados à RD devem ser considerados na abordagem de qualquer paciente portador de DM com o objetivo de prevenir o aparecimento ou a progressão da RD e, consequentemente, reduzir o comprometimento na qualidade de vida (BOELTER, 2003). O diagnóstico e o manejo precoces da retinopatia e da maculopatia diabéticas são fundamentais para a manutenção da visão. O padrão ouro para diagnóstico de retinopatia diabética é a fundoscopia (SILVEIRA, 2018). Em estudo realizado por Esteves (2008), foram avaliados nos genes candidatos, fatores relacionados à RD, tais como: RAGE; VEGF; PPAR-δ; ICAM-1; ECA; ENPP 1; eNOS, comparando associações positivas ou negativas com a RD. Também foi avaliado alguns cromossomos, em populações selecionadas, associados à RD. Com isso, pode-se inferir que a expressão genética reforça a associação de genes candidatos ou determinam a participação de outros genes, com a presença da RD positivo. Sabe-se que a RD é uma complicação frequente do DM e junto com os fatores não genéticos ou ambientais, a identificação de genes relacionados à RD pode resultar em tratamentos mais específicos e eficazes para a RD.

Já no estudo de Colagiui (2011), quando a retinopatia específica do diabetes foi plotada contra verificações glicêmicas contínuas, uma relação curvilínea foi observada para FPG e A1C. A

prevalência de retinopatia específica do diabetes foi baixa para FPG 6,0 mmol/le A1C 6,0%, mas aumentou acima desses níveis.

Ademais, as principais razões para a perda de visão em pacientes com diabetes mellitus são o edema macular diabético e a retinopatia diabética proliferativa. Percebe-se que a incidência ou progressão dessas complicações potencialmente cegantes pode ser significativamente reduzida com o controle adequado dos níveis de glicose no sangue e da pressão arterial. Assim como há plena importância nos exames oftálmicos regulares para detectar possíveis complicações oculares e iniciar tratamentos como a fotocoagulação a laser em caso de edema macular diabético clinicamente significativo ou retinopatia diabética proliferativa precoce. As evidências clínicas e laboratoriais mostraram que, além das alterações microvasculares, a inflamação e a neurodegeneração retiniana podem contribuir para o dano retiniano diabético nos estágios iniciais da RD. Dessa maneira, a investigação adicional dos mecanismos moleculares subjacentes pode fornecer alvos para o desenvolvimento de novas intervenções precoces. A RD é um grave problema de saúde pública e deve sempre ser tratada como uma doença de abordagem multidisciplinar (WANG; LO, 2018; HENRIQUES, 2015; NENTWICH; ULBIG, 2015; BOELTER, 2003).

Intervenções no tratamento da retinopatia diabética avançada

Nas manifestações oculares da RD, segundo o estudo Bosco (2005), os controles metabólicos e pressóricos estritos podem retardar a progressão da retinopatia. Sabe-se que o tratamento eficaz é a fotocoagulação a laser de argônio e, em alguns casos, a vitrectomia. O sucesso da intervenção terapêutica dependerá, em partes, da detecção precoce das lesões. EM complemento, a pesquisa de Medanha (2016) avaliou 160 pacientes diabéticos e destes 15% apresentaram diagnóstico de retinopatia diabética. Em relação ao tempo da doença 35% dos pacientes, apresentavam DM há mais de 20 anos e tiveram indicação de fotocoagulação ou injeção intravítrea de inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular. Vale ressaltar que à coexistência de HAS é um fator relevante, pois 16 pacientes (66%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica.

Vale abordar a pesquisa do Grupo de Estudos de Controle de Complicações da Diabetes (1995) em que a terapia intensiva reduziu o risco de qualquer retinopatia (> 1 microaneurisma) se desenvolvendo na coorte de prevenção primária (70% do grupo de tratamento intensivo versus 90% do convencional; P = 0,002) em cerca de 27%. Além disso, reduziu o risco de desenvolvimento ou de progressão da retinopatia para graus clinicamente significativos em 34% a 76%. A terapia intensiva foi mais eficaz quando empregada no início do curso de Diabetes mellitus insulino dependente IDDM, bem como teve um efeito benéfico substancial sobre todo o espectro de retinopatia estudado no Diabetes Control and Complications Trial DCCT e, com raras exceções, em todos os subgrupos de pacientes (MEDANHA, 2016; BOSCO, 2005; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1995).

No que diz respeito à pesquisa do autor Maia (2007), foram avaliados 44 pacientes, 6 (13,7%) eram portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 e 38 (86,3%) do tipo 2. A retinopatia diabética proliferativa estava presente em 24 pacientes (54,5%) e a retinopatia diabética não proliferativa grave ou muito grave em 20 dos participantes (45,5%). Antes do tratamento, o tempo de intervalo

entre o diagnóstico de diabetes e a primeira avaliação oftalmológica variou de 7 a 19,5 anos (13,3 ± 5,1 anos) para os diabéticos tipo 1 e, de 3 meses a 18 anos (5,2 ± 4,81 anos) para os DM 2. Após intervenções na acuidade visual, garantindo a melhor correção e pré-tratamento, a capacidade visual variou de 0,5 a 1,0 (média de 0,83 ± 0,17) na tabela de Snellen. Assim, é primordial para o paciente que as intervenções possam para garantir melhora do seu estado, além de evitar grandes complicações advindas da progressão da doença.

Na pesquisa de Chew (2010) foram avaliadas as taxas de progressão da retinopatia diabética por 4 anos, obtendo como resultados: 7,3% com tratamento intensivo de glicemia versus de 10,4% com terapia padrão; 6,5% com fenofibrato para terapia intensiva de dislipidemia versus 10,2% com placebo; e 10,4% com terapia intensiva de pressão arterial versus 8,8% com terapia padrão. Além dessas variedades de intervenções na pesquisa, foi demonstrado que o fenofibrato, quando adicionado à terapia com estatinas, retarda a progressão da retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2. Entretanto, não foi observada uma diferença significativa na progressão da retinopatia diabética entre os pacientes que receberam terapia anti-hipertensiva padrão daqueles submetidos à terapia protocolar padrão.

CONCLUSÃO

Este artigo de revisão focou nas manifestações oculares do DM, com particular destaque para a retinopatia diabética. Ademais esta temática é de grande relevância para os médicos não oftalmologistas que lidam com indivíduos diabéticos, sensibilizando-os para a doença ocular diabética. De modo a promover uma avaliação oftalmológica regular e possibilitar uma detecção mais precoce destas alterações visualmente debilitantes.

Dessa maneira, é necessário o adequado controle do diabetes *mellitus*, bem como a profilaxia e o diagnóstico precoce para o adequado tratamento da retinopatia diabética, a fim de evitar maiores complicações oculares. Estudos mais definitivos sobre as novas terapias, isoladamente ou em combinação são necessários, pois outras estruturas oculares e perioculares, vasos e nervos também podem ser também afetados pelo DM. Vale ressaltar que o conhecimento da relação da RD com a DM é primordial para diagnosticar e tratar adequadamente o indivíduo diabético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOELTER, M.C.; *et al*. Fatores de risco para retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 66, n. 2, p. 239-247, marc. 2003.

BOSCO, A.*; et al*. Retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 49, n. 2, p. 217-227, abr. 2005.

COLAGIURI, S.; *et al*. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes care, v. 34, n. 1, p. 145-150, Jan. 2011.

CORRÊA, Z.M. da S.; EAGLE, J.R. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 68, n. 3, p. 410-414, jun. 2005.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP; et al. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology, v. 102, n. 4, p. 647-661, Apr. 1995.

ENGERMAN, R.L. Pathogenesis of diabetic retinopathy. Diabetes, v. 38, n. 10, p. 1203-1206, Oct. 1989.

ESTEVES, J.; *et al*. Fatores de risco para retinopatia diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n. 3, p. 431-441, abr. 2008.

FONG, D.S.; *et al*. Retinopathy in diabetes. Diabetes care, v. 27, sup.1, p. 84-87, Oct. 2004.

HENRIQUES, J.; et al. Doença ocular diabética. Acta Med Port, v. 28, n. 1, p. 107-113, Jan. 2015.

MENDANHA, D.B. de A.; et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. Revista Brasileira de Oftalmologia, v. 75, n. 6, p. 443-446, Dec. 2016.

NENTWICH, M.M.; ULBIG, M.W. Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. World journal of diabetes, v. 6, n. 3, p. 489, Apr. 2015.

SILVEIRA, V.; *et al*. Atualizações no manejo de retinopatia diabética: revisão de literatura. Acta Méd Ligas Acad, Porto Alegre, v. 39, n. 1, p. 293-306, marc. 2018.

TARR, J.M.; *et al*. Retinopathy in diabetes. Retinopathy in diabetes. Diabetes. Springer, New York, NY, p. 88-106. June. 2013.

WANG, W.; LO, A.C.Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. International journal of molecular sciences, v. 19, n. 6, p. 1816, June 2018.

ESTRATÉGIAS PARA MELHORAR A ADESÃO DOS PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 INSULINODEPENDENTES AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

FILIAÇÃO

[1]Médico integrante de Equipe da Unidade de Atenção Primária à Saúde, Fortaleza/CE.
[2]Fármacêutico clínico da Unidade de Atenção Primária à Saúde Regina Severino, Fortaleza/CE.
[3]Bibliotecária da Faculdade Pitágoras de Fortaleza, Fortaleza/CE.
[4]Acadêmica do Curso de Enfermagem do Centro Universitário da Grande Fortaleza – Unigrande, Fortaleza/CE.

AUTORES

TIAGO ARAÚJO MONTEIRO[1]
ESTEVÃO CURADO DOMINGUES[2]
LEILIANNY ALENCAR SECUNDINO CURADO[3]
AMANDA HOLANDA DE MESQUITA[4]

Palavras-chave: *diabetes melittus, interdisciplinaridade, educação em saúde.*

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um problema sério de saúde pública. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que essas doenças são responsáveis por 58,5% de todas as mortes ocorridas no mundo e por 45,9% da carga global de doenças. Dentre as DCNT, o diabetes *mellitus* (DM) representa uma relevante causa de mortalidade em indivíduos entre 30 e 69 anos de idade, superada apenas pela hipertensão arterial e pelo tabagismo (SBD, 2019).

A Federação Internacional de Diabetes estimou que 8,8% da população mundial entre 20 e 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas) vivem com diabetes. Essa prevalência vem aumentando significativamente e projeta-se que, em 2045, o número de pessoas com DM seja superior a 628,6 milhões, com maior número de casos em países desenvolvidos, concentrando 79% (IDF, 2017). O aumento da incidência e prevalência do diabetes, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), está associado a diversos fatores como a urbanização, transição epidemiológica, sedentarismo e excesso de peso.

O DM pode trazer inúmeras consequências para o indivíduo, desde sintomas decorrentes de hiper ou hipoglicemia como tontura e desmaios, às complicações graves e irreversíveis em nível microvascular (cegueira, amputações, insuficiência renal) e macrovascular (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico). Dessa forma, o DM descompensado está associada a

maiores taxas de hospitalização e utilização dos serviços de saúde, resultando assim, no aumento de gastos públicos com saúde (BRASIL, 2013).

No âmbito da linha de cuidado do DM, um dos grandes desafios para os profissionais de saúde é o controle da glicemia. Esse controle apresenta estreita relação com a adesão ao tratamento prescrito (ROZENFELD *et al*., 2008). Entre os fatores que afetam a adesão medicamentosa, alguns pontos podem ser destacados: os atribuídos ao paciente, à relação profissional-paciente, o esquema terapêutico e a doença. No que diz respeito ao paciente, alguns fatores são importantes como: os extremos de idade, o nível intelectual, os fatores psicológicos, as atitudes familiares, o isolamento social, a quantidade de medicamentos em uso (BRASIL, 2013)

No âmbito da relação profissional-paciente, um fator de grande importância na adesão ao plano de cuidados é o nível de confiança do paciente sobre as recomendações do profissional. A intensidade deste vínculo depende de fatores como a frequência de encontros, a linguagem empregada pelo profissional e a qualidade do acolhimento da equipe (ARAUJO; ROCHA, 2007).

A prescrição de múltiplas medicações, chamada polifarmácia, é um fator que predispõe à baixa adesão ao tratamento. Os descritores em ciências da saúde, conceituam polifarmácia como administração de múltiplos medicamentos ao mesmo paciente em dose única ou administrados separadamente para um efeito combinado (SANTOS; ALMEIDA, 2010).

O uso de múltiplas medicações pode resultar no uso incorreto como a sub ou superdosagem, o fracionamento inadequado e as más condições de conservação, além do risco de intoxicação e efeitos adversos. Isso decorre essencialmente pelo custo elevado da polimedicação e de fatores como a condição biológica e psicossocial do paciente (por exemplo, a baixa escolaridade, problemas cognitivos ou visuais) (SANTOS; ALMEIDA, 2010).

A Unidade de Atenção Primária à Saúde Regina Severino, em Fortaleza – CE, apresenta muitos diabéticos insulinodependentes, dos quais muitos não alcançam as metas de controle glicêmico. São recorrentes as dúvidas sobre a aplicação e o armazenamento da insulina, entendimento das receitas prescritas, a inexistência de dietas e o comportamento sedentário. Frente a estas problemáticas, objetivou-se identificar os fatores que determinam a baixa adesão ao uso de insulina, bem como encontrar formas para melhorar a adesão ao tratamento por parte dos pacientes diabéticos e diminuir os riscos de complicações crônicas e agudas.

MÉTODO

Foi realizado um estudo exploratório transversal descritivo, de abordagem quanti e qualitativa, oferecendo uma visão geral acerca da temática e compreender a natureza do fenômeno estudado. A pesquisa ocorreu no período de setembro à novembro de 2020, na Unidade de Atenção Primária a Saúde (UAPS) no município de Fortaleza- Ceará.

Para constituir a amostra do estudo, foram selecionados 38 participantes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM tipo 2) em uso de insulinoterapia, na faixa etária entre 38 a 70 anos, acompanhados na UAPS. Os dados para construção do estudo foram obtidos no setor da farmácia clínica da UAPS, tendo como critérios de inclusão: pacientes diabéticos tipo 2 não compensados,

insulinodependentes. Foram excluídos: pacientes com DM tipo 2 não insulinodependentes e pacientes com DM tipo 1.

A partir do levantamento das informações foi realizado um plano de interconsultas junto ao setor de farmácia clínica, a fim de elaborar estratégias para alcançar o controle glicêmico desses pacientes. Rotineiramente, na consulta realizada pelo médico é avaliado a condição clínica do paciente como um todo: identificação dos fatores de descompensação, apoio familiar e social, nível de compreensão da medicação e posologia prescritas. Durante a anamnese é verificada a quantidade de medicações em uso, comorbidades, solicitação de exames direcionados e elaboração do plano terapêutico.

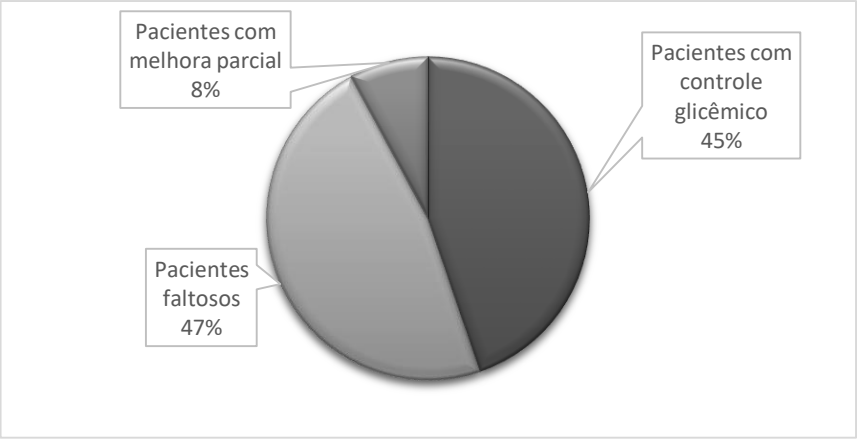
Sequencialmente, o paciente é encaminhado ao farmacêutico que atua na farmácia clínica da unidade para receber orientações sobre o uso e o armazenamento corretos da medicação, posologia adequada, entendimento acerca da indicação terapêutica do remédio, dificuldades para uso da terapia farmacológica e a presença de polifarmácia.

A partir de então, é realizada uma interconsulta médica-farmacêutica em que são discutidas as metas terapêuticas, as principais dificuldades encontradas na adesão medicamentosa e estabelecido um plano terapêutico individualizado para o paciente. No plano terapêutico são definidas quais medicações e que posologias poderão contribuir para a maior adesão farmacológica (caneta de insulina, associação medicamentosa, manipulação de fármacos) e estratégias para facilitar o controle glicêmico (receita interativa).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pôde ser observado melhora no controle glicêmico dos pacientes acompanhados pela equipe multiprofissional, embora tenha ocorrido abandonos no acompanhamento clínico (Gráfico 1).

Gráfico 1. Acompanhamento médico-farmacêutico dos pacientes com DM 2 na UPAS em setembro a novembro de 2020.



Fonte: os autores (2020).

Do grupo de pacientes acompanhados pela equipe multidisciplinar, 17 pacientes tiveram resultados positivos em virtude da melhor adesão ao uso da insulina, resultando em alcance das metas glicêmicas. Três pacientes não conseguiram controlar a glicemia, embora tenham alcançado uma melhora significativa nos valores.

Dezoitos pacientes abandonaram o acompanhamento multiprofissional na UPAS, mas com o auxílio dos agentes comunitários de saúde, foi possível realizar busca ativa domiciliar para entender qual a motivação. Dentre eles destacaram-se: mudança de bairro, problemas socioeconômicos, dificuldades para locomoção até a unidade de saúde e desinteresse em continuar o acompanhamento clínico.

Umas das dificuldades encontradas para o controle glicêmico dos pacientes acompanhados foi a falta de suporte familiar para a administração das medicações, já que a maior parte dos pacientes é idosa e apresenta baixa acuidade visual ou por relatam episódios de esquecimento frequentes.

A receita interativa foi uma estratégia, a qual possui impacto relevante para aumentar a adesão ao plano terapêutico prescrito, tendo em vista o nível intelectual dos pacientes acompanhados na unidade de saúde. A receita transmite por meio lúdico a hora do uso da medicação, por ilustrações que representam as refeições (café da manhã, almoço, jantar, lanches) e os períodos do dia (manhã, tarde, noite), além da quantidade de comprimidos prescritos e sua indicação clínica. Outra ferramenta utilizada para atingir as metas glicêmicas foi a prescrição de canetas de insulina, a qual melhorou a adesão e facilitou a aplicação da medicação.

CONCLUSÃO

Foi possível perceber a melhora do perfil glicêmico nos pacientes participantes do estudo. O desenvolvimento de uma estratégia de acompanhamento dos pacientes diabéticos foi essencial para alcançar os objetivos propostos. Durante a interconsulta médica-farmacêutica, a polifarmácia, principalmente em pacientes idosos, necessita ser sempre questionada e avaliada cuidadosamente. Muitas medicações têm seu uso contínuo questionado em relação ao benefício gerado em longo prazo para o paciente. O uso crônico de uma inibidor de bomba de próton, ácido acetil salicílico, polivitamínicos, estatinas, benzodiazepínicos deve ser revisto acerca da real necessidade para os pacientes, já que são medicações que possuem efeitos colaterais e as interações podem comprometer a adesão medicamentosa pelo paciente.

O uso de caneta de insulina melhorou expressivamente a adesão medicamentosa, tendo em vista que, uma das principais causas do uso irregular da insulinoterapia é a dificuldade de aplicar a medicação. Nas consultas da farmácia clínica era orientado de forma clara e objetiva sobre o uso das canetas de insulina, mostrando a sua praticidade na aplicação e a forma de armazenamento.

A melhora da adesão medicamentosa com o uso da receita interativa, demostra a importância de uma ferramenta simples e que pode ser aplicada aos pacientes acompanhado na unidade de saúde e que possuam dificuldades para o entendimento das receitas convencionais. Pacientes com idade avançada, baixo grau de escolaridade, diminuição da acuidade visual são os maiores beneficiados com a implementação dessa ferramenta. Algumas barreiras socioeconômicas foram identificadas na

busca ativa dos pacientes faltosos, essas devem ser analisadas individualmente para a elaboração de estratégias que as reduzam ou as superem, a fim de dar o suporte necessário para esses pacientes.

Dessa forma, pode-se concluir a importância do acompanhamento médico e farmacêutico na melhora da adesão medicamentosa pelos pacientes diabéticos insulinodependentes. Algumas estratégias podem ser utilizadas para contribuir com a adesão medicamentosa, por exemplo, a receita interativa e utilização de caneta de insulina. Apesar de todos os esforços para atingir o controle glicêmico, as barreiras socioeconômicas continuam existindo e dificultando o alcance dos objetivos, porém deve-se investir em estratégias que mitiguem tais os obstáculos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, v. 28, Sup. 1, p. 37-89, nov. 2019. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf>. Acesso em: 10 de jun. de 2020.

ARAUJO, M.B. de S.; ROCHA, P. de M. Trabalho em equipe: um desafio para a consolidação da estratégia de saúde da família. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 455-464, Apr. 2007

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes *mellitu*s. Cadernos de Atenção Básica. Brasília, (DF), 2013.

IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 8 th. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf. Acesso em: 01 de junho de 2020.

ROZENFELD, S.; *et al.* Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. Rev Panamericana Salud Pública, v. 23, p. 34-43, Fev. 2008.

SANTOS, M.; ALMEIDA, A. Polimedicação no idoso. Rev Enf Ref, Coimbra, v. 1, n. 2, p. 149-162, dez. 2010.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. Disponível em: ttps://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf. Acesso em: 20 de junho de 2020.

IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA NO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade FAMINAS-BH, Belo Horizonte/MG.
[2] Discentes do Curso de Medicina da Faculdade UNIFENAS, Belo Horizonte/MG.

AUTORES

MARINA OLIVEIRA QUINTO[1]
IANCA SIQUEIRA LIBÂNIO[2]
PAULA LUIZA ISABELLA CRUZ[2]
MARIANA DE FÁTIMA RODRIGUES DA SILVA[2]
LETÍCIA DE CASTRO NASCIMENTO[1]
BÁRBARA VIANA MARCHESI[1]
GABRIELLA ROCHA VILELA[1]
RENZO CÂMARA ARREGUY[1]
ISABELLA ALMEIDA SÁ[1]
CÍNTIA DIAS VIEIRA BEMFICA[1]
MILENA AGUIAR DE OLIVEIRA[1]
DÉBORA SILVA CIRÍACO[2]
GUSTAVO HENRIQUE SILVA SIDRIM[1]

Palavras-chave: *diabetes; fisiopatologia; atividade física.*

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico caracterizado pelo defeito na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática da glicose. Sua etiologia está associada a fatores genéticos e ambientais (SBD 2017-2018). Na última década, estima-se que o DM 2 atinja 366 milhões de pessoas até 2030. O estilo de vida sedentário é um dos principais contribuintes para essa condição e estudos sugerem que modificações epigenéticas estejam envolvidas com a crescente incidência da doença (SANTOS *et al.*, 2014). De acordo com o DATASUS, em 1998, no Brasil, havia uma taxa de 7,66% de prevalência de diabetes em pacientes dos 30 aos 69 anos de idade, ou seja, a cada 100 habitantes, 7 apresentavam essa patologia (BRASIL, 2019).

Dessa forma, observa-se que a prevalência e a incidência do diabetes *mellitus* tipo 2 está aumentando ao passar dos anos, tornando-se uma das doenças crônicas mais prevalentes em todo o mundo. Sendo multifatorial, ela tem como desfecho a diminuição da sensibilização da insulina, resultando na resistência insulínica, sendo demonstrada pelo primeiro indício de DM 2, que é o aumento da glicemia pós-prandial (ASSOCIATION, 2003). Ao analisarmos o contexto mundial, percebe-se que Brasil ocupa o quarto lugar dos dez países com o maior número de pessoas portadoras de diabetes. Como mencionado, o estilo de vida sedentário é um dos principais contribuintes para o DM 2, uma vez que, o exercício aeróbico e anaeróbico consegue modular

muitas vias intracelulares, melhorando a resistência à insulina e a absorção de glicose no músculo esquelético, ambas anormalidades precoces do DM 2 (SANTOS *et al.*, 2008).

Porém, dados recentes coletados pelo IBGE demonstram que na população maior de 18 anos de idade, 40,3% são apontadas como insuficientemente ativos (aqueles que não praticam atividade física ou realizam menos de 2 horas e 30 minutos de atividades por semana), dentre os insuficientemente ativos, foi coletado que em 2019, 47,5% eram do sexo feminino e 32,1% masculino (ANGÊNCIA BRASIL, 2019). Em concordância com esses valores, temos que a prevalência de DM em adultos é maior no sexo feminino, mesmo com o aumento expressivo no sexo masculino.

Dessa forma, com índices e fatores de riscos apontando para o possível impacto que a falta da atividade física pode causar nos portadores de DM 2, buscou-se pesquisar sobre o mecanismo de ação das atividades aeróbicas e anaeróbicas como fator protetor para a ocorrência dessa doença.

MÉTODO

Estudo de revisão integrativa construída por meio de busca de dados epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e estatística, bem como em bibliotecas virtuais (*PubMed*, *Metabolism*, *Uptodate*, *Lilacs*, Medicina do Esporte). Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus* tipo 2; impacto da atividade física na glicemia.

Os critérios de seleção foram: artigos que associavam o exercício físico e seu impacto no diabetes *mellitus*, bem como a descrição de sua fisiopatologia; etudos realizados após o ano 2000; revisões da literatura e relatos de caos. Os critérios de exclusão foram: artigos indisponíveis na forma completa, artigos pagos e aqueles em que o foco principal não era diabetes ou a influência da atividade fisíca sobre ela.

Desta busca resultaram 12 materiais, osquais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a epidemiologia do diabetes, mecanismo de ação da atividade fisica em pessoas diabéticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por ser um problema de saúde pública, há diversos estudos epidemiológicos que visam delimitar o perfil do diabético. Porém, há como dificuldade o fato de que aproximadamente 46,5% dos portadores desconhecem a sua condição, enquanto 22,3% não faziam qualquer tipo de tratamento. Na Tabela 1 pode-se analisar a taxa de mortalidade por diabetes a cada 100 mil habitantes separados em região no ano de 2011 (BRASIL, 2019).

Tabela 1. Taxa de mortalidade por diabetes a cada 100 mil habitantes segundo faixa etária no ano de 2011.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-oeste	Total
0 a 29	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5
30 a 39	2,5	3,8	3,0	2,4	3,4	3,1
40 a 49	11,8	13,3	10,3	8,5	10,0	10,8
50 a 59	46,1	49,1	35,4	33,1	38,0	39,1
60 ou mais	245,6	292,7	190,9	209,3	192,6	223,8
Total	21,8	36,6	28,6	30,6	22,6	30,1

Fonte: Brasil; DATASUS/MS (2019).

Estudos iniciais realizados em 1987, acerca do impacto dos exercícios físicos na resposta insulínica sugeriram uma diminuição do aporte de glicose no músculo masseter em cavalos, enquanto realizavam a mastigação. Isso levou-se associar o ato de contração muscular com a recaptação da glicose e, a partir desta constatação, outros estudos surgiram para correlacionar a atividade física com os índices glicêmicos (CHAUVEAU; KAUFMANN, 1887).

O sedentarismo é identificado como um dos principais fatores de risco para mortalidade global e o DM 2 é uma das doenças resultantes dessa condição. No estudo realizado por (citar o autor e o ano), investigou a heterogeneidade nas respostas aos treinamentos físicos e propôs que 316 mulheres e 280 homens se submetessem a um programa de treinamento de 20 semanas. Esse estudo teve como resultado o aumento de 10% em sensibilidade à insulina, diminuição de 3% na glicose, aumento de 7% em homeostase da glicose, aumento de 11% na eficácia da glicose, um decréscimo de 7% em área de glicose abaixo da glicemia de jejum de concentração (BOULÉ *et al*., 2005).

Ao mesmo passo que outros estudos evidenciaram que a disfunção da mitocôndria e a diminuição da expressão do transportador de glicose (GLUT4) foram identificadas como principais fatores de resistência à insulina e que, o músculo esquelético de indivíduos com DM 2 tem um padrão diferente de marcas epigenéticas de GLUT4 e PGC1, principal regulador da função mitocondrial, em comparação com indivíduos não diabéticos (Figura 1) (PAULI *et al*., 2009).

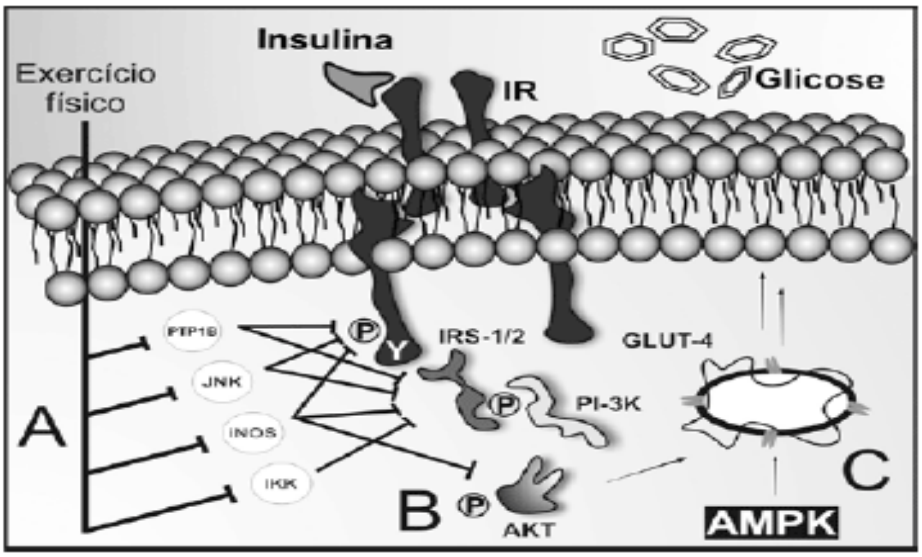
Inclusive propõe a atividade física como um potente regulador epigenético capaz de neutralizar alterações fisiopatológicas em quase todas as células e tecidos cardiovasculares, alvos da patologia descompensada (ZIMMER; BLOCH, 2015). Também pode contribuir com a diminuição dos valores da hemoglobina A1c e indução na absorção de glicose através da contração muscular, ativando a translocação de GLUT 4, utilizando mecanismos relacionados à ativação da AMPK e despolarização do sarcolema e das membranas do túbulo T mediado pelo cálcio (SANTOS *et al.*, 2014; GOH; SUM 2010; SANTOS *et al.*, 2008).

Dessa forma, por conta da boa atuação frente aos índices glicêmicos, a partir da translocação do GLUT-4, há importante atuação da atividade física na diminuição dos valores da hemoglobina

A1c e da frutosamina que, por sua vez, se demonstrou um teste eficaz para avaliar o efeito de exercícios de curta duração no controle glicêmico em pacientes com DM 2 (MOURA *et al.* 2014).

Logo, é indicado a esses pacientes a atividade aeróbica de moderada intensidade (ciclismo, caminhadas vigorosas, natação, hidroginástica) divididas em três sessões que podem durar de dez minutos a uma hora e quinze minutos, totalizando um tempo de 150 minutos, distribuídos na semana (SBD, 2017-2018).

Figura 1. A importância do exercício físico para a expressão de GLUT-4.



Fonte: Pauli *et al.*, (2009). **Legenda:** *"Exercício físico reduz a expressão e atividade de proteínas intracelulares de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina, e com isso aumenta a sensibilidade à insulina e melhora a captação de glicose na obesidade (A). A melhora no metabolismo da glicose em indivíduos exercitados deve-se ainda ao efeito do exercício de aumentar a translocação do GLUT-4 por vias moleculares distintas, mediado por insulina (via IR/IRSs/PI3q/Akt) (B) e/ou via AMPK (C) para a membrana do musculo esquelético, independente da perda de peso corporal.*" (PAULI *et al.*, 2009, p. 406).

CONCLUSÃO

A prática de atividades foi tida como grande influenciadora na melhora da qualidade de vida dos pacientes diabéticos. A modificação epigenética parece ser o controlador-chave de mudanças induzidas pelo exercício no fenótipo do esqueleto muscular que leva à inibição do DM 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA BRASIL. IBGE 40,3% dos adultos são considerados sedentários no país. 2019. Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/ibge-403-dos-adultos-sao-considerados-sedentarios-no-brasil. Acesso em: 13 de janeiro de 2020.

ASSOCIATION, A.D. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care, v. 26, n. 1, p. 33-50, Jan. 2003.

BOULÉ, N.G. *et al*. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the heritage family study. Diabetes Care, v. 28, n. 1, p. 108-114, Jan. 2005.

BRASIL. Ministério da saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. 2011. Disponível em: http://www.datasus.gov.br. Acesso em: 13 de janeiro de 2021.

CHAUVEAU, A.; KAUFMANN, M. Expériences pour la determination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en respos et en travail. Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences, v. 104, n. 1, p. 1126-1132, 1887.

GOH, K.P.; SUM, C.F. Connecting the dots: molecular and epigenetic mechanisms in type 2 diabetes. Current Diabetes Reviews, v. 6, n. 4, p. 255-265, June. 2010.

IDF - International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8ª ed. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf. Acesso em: 01 de fevereiro de 2021.

MOURA, B.P.; *et al*. Effect of a short-term exercise program on glycemic control measured by fructosamine test in type 2 diabetes patients. Diabetology & Metabolc Syndrome, v. 6, n. 16, p. XX, Feb. 2014.

PAULI, J.R.; *et al*. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 399-408, jun. 2009.

SANTOS, J.M.; *et al*. The effect of exercise on epigenetic modifications of pgc1: the impact on type 2 diabetes. Med Hypotheses, v. 82, n. 6, p. 748-753. Março, 2014.

SANTOS, J.M.; *et al*. Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. Int J Sports Med, v. 82, n. 6, p. 785-794, Oct. 2008.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 15 de janeiro de 2021.

ZIMMER, P; BLOCH, W. Physical exercise and epigenetic adaptations of the cardiovascular system. Herz, v. 40, n. 3, p. 353-360, May. 2015.

OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto
[2]Acadêmicos de Educação Física da Universidade Federal de Ouro Preto
[3]Mestranda em Educação Física pela Universidade Federal de Juiz de Fora.

AUTORES

ANA CLARA RIBEIRO GUIMARÃES ROSA[1]
GABRIEL ARAÚJO MOURA LEITE[1]
GÉSSYCA TOLOMEU DE OLIVEIRA[3]
GUSTAVO SABEC FOLGUERAL[1]
HYGOR CORDEIRO FONTES[2]
LAILA FERNANDES DA CUNHA[1]
LUCIANA SIUVES FERREIRA COUTO[1]
MARCOS FONSECA MELO NETO[1]
VICTOR MIGUEL FERNANDES DE MORAES[1]
VÍTOR LUIZ ROCHA RODRIGUES[2]

Palavras-chave: *diabetes mellitus tipo 2; exercício físico.*

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* tipo 2

Caracterizada por um estado de hiperglicemia persistente, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) pode ser definida como um distúrbio metabólico. Tem origem multifatorial, tanto as condições genéticas, a herança familiar, os fatores ambientais como o estilo de vida, hábitos alimentares e a prática de atividades físicas podem influenciar no seu desenvolvimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Em 2019, a *International Diabetes Federation* (IDF) estimou uma população de 16,8 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade com diabetes no Brasil. No *Global Burden Disease* (2018), verificou-se que em 2017 o diabetes, junto com as doenças renais, ocupavam o terceiro lugar das maiores causas de morte por 100 mil habitantes no Brasil. Em outra perspectiva, a prevalência do diabetes *mellitus* em adultos (≥ 18 anos), de acordo com sexo nas capitais dos estados brasileiros é de 7,1% para os homens e de 8,1% para as mulheres e cerca de 90% a 95% dos casos correspondem ao diabetes *mellitus* tipo 2. As mulheres ainda são mais acometidas, mas de 2006 a 2018, o aumento da prevalência tem sido mais expressivo em homens (aumento de 28% nas mulheres e de 54% nos homens) (VIGITEL BRASIL, 2019).

Na origem deste distúrbio metabólico, a resistência à insulina está relacionada ao seu desenvolvimento (PISABARRO *et al.*, 2018). Essa resistência associa-se ao excesso de tecido adiposo relacionado à obesidade e à inatividade física. Tal excesso, gera modificações metabólicas e estimula a lipólise, promovendo também um aumento no recrutamento de mediadores inflamatórios. Quadro que culmina com um estado pró-inflamatório crônico, com liberação de citocinas que o agravam, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), resistina e interleucina-6 (IL-6). Essas citocinas interferem nas vias de captação celular de glicose, provocando a resistência periférica à insulina (GOMES; ACCARDO, 2019).

Tal redução na captação periférica da glicose leva ao aumento da sua concentração no sangue, gerando um estado hiperglicêmico constante. Este estado, além de agravar a inflamação já instalada, provoca uma glicotoxiciade e uma hiperglucagonemia consequente, além da formação de radicais livres. Em conjunto, esse quadro leva à lesão de órgãos-alvo e falência das células β-pancreáticas (GOMES; ACCARDO, 2019). Na clínica, isso pode ser perceptível pelos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, como acantose *nigricans*, polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso. Além dos possíveis agravos como: neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia, dislipidemia, doença arterial coronariana e aumento no risco de eventos cardiovasculares (OLIVEIRA e*t al.*, 2020).

Para avaliar o avanço deste distúrbio metabólico, exames laboratoriais são utilizados. O estado hiperglicêmico é monitorado principalmente pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) do paciente, podendo ser avaliados também a glicemia de jejum ou a glicemia de 2 horas pós-sobrecarga. Ademais, em função da possibilidade de nefropatia, a função renal deve ser avaliada no paciente portador de DM 2 no momento do diagnóstico e depois, anualmente, por meio da relação albumina-creatinina (RAC). Os lípides também devem ser avaliados por meio de lipidograma, a fim de controlar o desenvolvimento de eventos cardiovasculares associados ao quadro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Visando o controle desse estado hiperglicêmico para evitar ou pelo menos minimizar as suas consequências, o tratamento farmacológico é instituído no momento do diagnóstico do diabetes *mellitus*. Para o DM 2 o tratamento farmacológico é inicialmente pautado nos antidiabéticos orais que objetivam reduzir a glicemia, mantendo-a em níveis adequados (em jejum < 100 mg/dl e pós-prandial < 140 mg/dl). Inicia-se o tratamento com um dos fármacos desta classe, avaliando a evolução do quadro com o uso do medicamento e o controle glicêmico desse paciente. Porém, quando a monoterapia falha no controle da glicemia, é adicionado um segundo medicamento ao esquema terapêutico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Exercício físico

Conhecido por modular a inflamação de forma aguda e crônica, a prática de exercício físico é um tratamento de primeira linha para o DM 2 e há evidências sólidas dos efeitos benéficos do exercício estruturado sobre os parâmetros laboratoriais e clínicos dos pacientes (KARSTOFT; PEDERSEN, 2016).

No que se refere aos tipos de exercícios indicados como tratamento do DM 2, o aeróbico, o de resistência e o combinado são citados pela (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Um exercício aeróbico é aquele que envolve grandes grupamentos musculares, que ocorre de forma contínua com movimentos repetidos, geram adaptações para o condicionamento cardiorrespiratório e são fundamentais principalmente nos indivíduos que apresentam disautonomia. Exercícios como caminhada, corrida e ciclismo são, predominantemente, exercícios aeróbicos (COLBERG *et al.*, 2016; LIRA; ANDRADE, 2016). Para gerar ganhos para o indivíduo com DM 2 recomenda-se que o exercício aeróbico seja de intensidade moderada, entre 40% a 60% do volume de oxigênio máximo (VO_2 máx) e 50 a 70% da frequência cardíaca (FC); alta intensidade (exercício vigoroso) atingindo valores maiores que 60% do VO_2 máx e > 70% da FC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020, ACSM, 2010).

Exercícios de resistência muscular são aqueles que o músculo ou grupamento muscular alvo realiza um movimento com carga submáxima e amplitudes ideais, de forma repetida (LIRA; ANDRADE, 2016, p. 366). Neste tipo de exercício são utilizados elásticos, o próprio peso corporal, pesos livres (halteres e anilhas) e aparelhos de musculação (COLBERG *et al.*, 2016). Devem ser incluídos no plano de atividades do diabético, já que eles provocam elevação da sensibilidade da insulina de maior duração, mediado também pelo aumento da massa muscular. De acordo com a ACSM (2010), é necessário que o exercício resistido seja moderado e corresponda a 50% de uma repetição máxima (1 RM) ou vigoroso correspondendo entre 75% a 80% de 1 RM. A combinação de exercícios aeróbicos e resistidos podem gerar melhores resultados para o diabético.

Durante as últimas décadas, tornou-se cada vez mais evidente que a inflamação crônica é um fator crítico que contribui para o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas não transmissíveis como o DM 2 (SCHEEN *et al.*, 2015). Com o acúmulo de gordura visceral ocasionado pela inatividade física, juntamente com as comorbidades, o desenvolvimento de doenças crônicas se torna um 'ciclo vicioso' de inflamação crônica (BENATTI; PEDERSEN, 2015). Como as complicações vasculares diabéticas são mediadas por processos inflamatórios, direcionar a inflamação no sentido de limitar a sinalização de IL-1β, além de melhorar o controle glicêmico e diminuir a disfunção secretora progressiva das células β, pode prevenir tais comorbidades (KNUDSEN; PEDERSEN, 2015).

O foco do tratamento do diabetes *mellitus* se concentra na terapia farmacológica em detrimento das mudanças do estilo de vida. A alimentação balanceada e a prática regular de exercícios físicos tornam-se intervenções coadjuvantes, devido aos desafios de adesão dos pacientes a tais mudanças. Contudo, esse foco tem como consequência uma associação excessiva de fármacos (polifarmácia), a qual é desnecessária na maioria dos casos se não forem administrados de forma conjunta às mudanças do estilo de vida.

Considerando as limitações do tratamento exclusivamente farmacológico e as possíveis consequências negativas para o paciente, no caso da falha do tratamento, se faz urgente uma mudança no manejo do tratamento e do cuidado transversal dos indivíduos portadores de DM 2. É necessária uma abordagem multidisciplinar, que envolva também o estilo de vida do paciente. Visando comprovar a relevância dessa mudança da perspectiva clínica-farmacológica para uma

mais multidisciplinar, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do exercício físico nos parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, a partir da busca por artigos nas fontes primárias LILACS, *Scielo, Medline e Google Scholar*. Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus type 2; physical activity; drug therapy;* diabetes *mellitus* tipo 2; exercício físico; tratamento farmacológico. Desta busca foram encontradas 53 publicações que foram submetidos aos critérios de seleção, resultando em 10 artigos e 2 diretrizes.

Os critérios de inclusão foram: publicações nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados a partir de 2010. Critérios de exclusão: publicações que não atendiam ao escopo do estudo, sendo 41 trabalhos excluídos.

Os textos selecionados foram lidos minuciosamente para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos em categorias que abordaram as temáticas: Recomendações sobre a prática de exercício físico e os impactos nos parâmetros clínicos e laboratoriais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Recomendações sobre a prática de exercício físico

A prática regular de exercício físico garante aos praticantes portadores de DM 2 uma longevidade nos parâmetros relacionados à saúde. No fim do ano de 2020, devido à pandemia da Covid-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou uma nova diretriz recomendando que sejam realizados, por semana, 150 a 300 minutos de atividades moderadas para adultos, incluindo indivíduos com incapacidade ou doença crônica, ou 75 minutos de atividades consideradas intensas. Para crianças, a média de atividade por dia é de 60 minutos (WHO, 2020).

McArdle (2016) ressalta a utilização das diferentes vias que são acionadas durante o exercício físico, como a aeróbia ou a anaeróbia, por exemplo. Essa característica da via predominante irá depender diretamente da intensidade do exercício utilizado, tendo essa perspectiva em consideração, uma das possibilidades durante a execução do programa de treinamento para o indivíduo é a combinação de exercícios moderados com intensos, sendo assim uma alternativa de acionamento de ambas as vias.

Outras diretrizes, como a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020) informam sobre a necessidade de uma associação entre exercício físico e dieta. Além disso, recomendam exercícios aeróbios de intensidade moderada durante 150 minutos por semana, distribuídos em pelo menos três sessões, isto é, três dias da semana com duração entre 10 a 75 minutos.

Outrossim, durante a vida é crucial o estímulo das diversas capacidades físicas: resistência, força, velocidade, agilidade, equilíbrio, flexibilidade e coordenação motora, no sentido de que o estímulo irá propiciar o desenvolvimento dessas capacidades. Gutiérrez (2011) destaca ainda, que

essas capacidades são determinantes para características individuais do sujeito e para o condicionamento físico e ainda se fundamenta nas ações mecânicas, nos processos energéticos e metabólicos do rendimento.

Exercício físico e impactos nos parâmetros clínicos

A pressão arterial (PA) é um parâmetro clínico importante na avaliação do risco cardiovascular e no diagnóstico de síndrome metabólica, sendo, portanto, um desfecho a ser considerado no impacto do exercício físico em pacientes com DM 2. Cabe ressaltar que a pressão arterial sistólica (PAS) é um marcador de hipertensão que possui maior associação com risco cardiovascular e a doença renal do que a pressão arterial diastólica (PAD) (HE *et al.*, 1999).

Na revisão realizada por Sanz *et al.*, (2010), são expostos os dados da revisão sistemática realizada por Thomas *et al.*, (2006) em 4 ensaios clínicos randomizados, os quais avaliaram os parâmetros de PAS e PAD por metanálise. Os estudos incluíam exercícios: de resistência, aeróbico e combinado, de intensidade moderada a vigorosa, executados de 3 a 4 vezes na semana, cerca de 30 a 60 minutos, durante 2 a 12 meses. Ao total participarem 127 indivíduos na avaliação da PAS e 78 participantes na avaliação da PAD. Todos os estudos mostraram que não houve uma alteração significativa desses parâmetros no grupo intervenção em relação ao grupo controle.

Esse resultado também foi encontrado no ensaio clínico randomizado de Balducci *et al.*, (2010), em que durante um anos, os grupos de intervenção realizaram exercícios aeróbicos ou combinados de intensidade vigorosa por 60 minutos, 2 vezes na semana. Já no estudo de Jorge *et al.*, (2011), os grupos de intervenção foram submetidos à exercícios de resistência, aeróbico ou combinados por 60 minutos, 3 vezes na semana por 12 semanas. O resultado encontrado foi de reduções significativas da PAS e da PAD em todos os grupos, inclusive no grupo controle. Porém, os autores alegam que essas alterações não podem ser atribuídas ao exercício físico, visto que, o grupo controle também teve uma redução nesses parâmetros, sendo essa diferença, portanto, atribuída pela adesão à dieta e à terapia medicamentosa. Uma possível explicação para a não redução da PAS e da PAD nos grupos de intervenção é a utilização de medicamentos anti-hipertensivos.

A circunferência abdominal (CA) é um outro parâmetro clínico importante a ser considerado, visto que, possui uma relação positiva com a obesidade central, resistência à insulina, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (DUNCAN *et al.*, 2001). Em uma revisão sistemática (DE SÁ *et al.*, 2016), foram avaliados os efeitos crônicos do exercício aeróbico em pacientes com DM 2, sendo incluídos cinco artigos. Desses, destaca-se o trabalho de Vancea *et al.*, (2009), o qual demonstrou que caminhadas de 45 minutos com intensidade moderada, três vezes na semana, durante 20 semanas é capaz de reduzir significativamente a CA. Além disso, outro grupo que realizou exercícios cinco vezes na semana teve uma redução ainda maior, com significância estatística em relação ao grupo que realizou apenas três vezes na semana. Esse dado é reafirmado no ensaio clínico controlado de Balducci *et al.*, (2010), em que um grupo realizou, durante 1 ano, 2 sessões de atividade aeróbica por 60 minutos com intensidade vigorosa, sendo observado uma

redução significativa da CA, enquanto o grupo controle sedentário não teve alteração. Não foram encontrados estudos que avaliam o impacto de exercícios de resistência na CA.

Já em relação a exercícios combinados, no mesmo estudo de Balducci *et al.*, (2010), foi separado também um outro grupo realizando exercícios combinados (aeróbico de intensidade vigorosa, durante 40 minutos e em seguida 20 minutos de exercícios de resistência vigoroso, duas vezes na semana por um ano. O resultado foi uma redução significativa da CA em relação ao grupo controle sedentário.

O índice de massa corporal (IMC) é um parâmetro clínico ainda bastante utilizado para avaliar o risco cardiovascular. O ensaio clínico randomizado de Balducci *et al.*, (2010), demonstrou que não houve alteração significativa do IMC dos grupos de intervenção com exercício aeróbico ou combinado, de intensidade vigorosa, duas vezes na semana por um ano. Esse dado é reafirmado em outro ensaio clínico randomizado de Jorge *et al.*, (2011), no qual os grupos de intervenção com exercício aeróbico, de resistência ou combinado foram submetidos à exercícios durante 60 minutos, três vezes na semana, durante 12 semanas. Nestes, não houve alteração significativa do IMC após o período estabelecido, cabe ressaltar que não foi descrito a intensidade dos exercícios.

No entanto, no trabalho de Vancea *et al.*, (2009), apresentado na revisão do autor De Sá *et al.*, (2016), os grupos de intervenção submetidos à exercícios aeróbicos de três a cinco vezes na semana, por 45 minutos e com intensidade moderada, ao longo de 20 semanas tiveram uma redução significativa do IMC. A contrariedade dos resultados indica que o parâmetro de IMC deve ser reavaliado como um desfecho primário dos programas de exercício físico.

O percentual de gordura corporal (PGC) é outro fator a ser avaliado, uma vez que, desempenha um papel importante no controle metabólico, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LUSTIG, 2001). Novamente, no ensaio clínico randomizado de Balducci *et al.*, (2010), os grupos de intervenção com exercício aeróbico e combinado não apresentaram alteração significativa do PGC, após um ano de exercícios físicos. Esse resultado contraria o estudo já citado de Vancea *et al.*, (2009), apresentado na revisão do autor De Sá *et al.*, (2016), no qual foi observado que o exercício aeróbico realizado de três a cinco vezes na semana, com intensidade moderada, ao longo de 20 semanas reduziu significativamente o PCG dos grupos de intervenção, sendo essa alteração mais significativa no grupo que realizou o exercício cinco vezes na semana.

A contrariedade de resultados nos parâmetros clínicos de IMC e PGC pode ser explicada por diferentes motivos como: poucos estudos, número pequeno de participantes, falta de padronização de modalidades de exercício físico, dentre outros. Porém, é importante salientar o trabalho de O'Hagan *et al.*, (2013), o qual encontrou que, de 3 das 4 meta-análises que estavam sendo apresentadas, a redução da HbA1c ocorreu independentemente de alterações no peso dos participantes, indicando que o exercício físico pode trazer benefícios para pacientes com DM 2 sem ocorrer, concomitantemente, uma perda de peso.

Exercício físico e impactos nos parâmetros laboratoriais

Na avaliação laboratorial do paciente com DM 2, um dos mais importantes parâmetros é a HbA1c, por refletir os níveis glicêmicos dos últimos três a quatro meses, além de sofrer menor

variabilidade no dia a dia e independer do estado de jejum. Trata-se de uma das principais metas de controle glicêmico para os indivíduos diabéticos (HbA1c < 7,0%) e do melhor preditor de complicações crônicas do diabetes *mellitus* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; 2020).

A prática regular de exercício físico tem demonstrado a capacidade em reduzir os níveis de HbA1c, tanto isoladamente como em associação à dieta balanceada. Na revisão de literatura feita por Kirwan *et al.*, (2017), é destacada uma metanálise de 9 ensaios randomizados compreendendo 266 adultos portadores de DM 2, em que os voluntários passaram por uma intervenção de 20 semanas de exercício físico regular, de intensidade moderada, correspondente a 50% a 75% da capacidade aeróbica máxima (VO_2max). Observou-se reduções significativas da HbA1c, que se revelaram ainda mais pronunciadas quando o exercício físico era mais intenso, o que demonstra a melhora do controle glicêmico de acordo com intensidades maiores de exercício físico. Sabe-se que o exercício aeróbico e o treino de resistência podem, isoladamente, melhorar os níveis de HbA1c.

O exercício físico combinado tem demonstrado sua capacidade em reduzir os níveis da hemoglobina glicada, conforme Kirwan *et al.*, (2017) nos mostra, ao citar um estudo de Balducci *et al.*, (2004), em que pacientes com DM 2 submetidos ao exercício físico combinado tiveram reduções na HbA1c (de 8,31% para 7,1%, $p < 0,001$) comparados com o grupo controle. Uma revisão sistemática de 14 ensaios clínicos randomizados realizados com 915 adultos portadores de DM 2 demonstrou que o exercício combinado gerou maior redução nos níveis de HbA1c quando comparado com os tipos aeróbico e de resistência isolados (SCHWINGSHACKL *et al.*, 2014).

Na revisão sistemática do autor De Sá *et al.* (2016), 5 ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle foram selecionados e, em um dos estudos (Andrade-Rodriguez *et al.*, 2007), 50 voluntários foram divididos em 2 grupos, de modo que o primeiro grupo (G1) realizou exercício aeróbico de intensidade leve, durante 20 minutos, duas vezes na semana; o segundo grupo (G2) realizou o mesmo exercício com uma frequência de três vezes por semana, ambos ao longo de 16 semanas. Na comparação entre os grupos, viu-se que a redução na HbA1c no grupo G2 (3 vezes/semana) foi 3 vezes maior em relação à redução ocorrida no grupo G1 (2x/semana). No entanto, a literatura demonstra que a frequência de treinos de cinco vezes semanais é mais eficaz na promoção de reduções mais significativas neste parâmetro.

Em uma metanálise da *American Diabetes Association* (Chudyk *et al.*, 2011), demonstrou-se que o exercício físico aeróbico provocou uma redução de 0,6% na HbA1c, ao passo que essa redução foi maior (0,67%) com o exercício físico combinado (aeróbico e de resistência). É importante dizer que, nessa metanálise, a maioria dos estudos (21) foi feita com exercício aeróbico, cuja frequência variava de uma a sete vezes na semana. Sendo que, em 13 estudos, o exercício era feito três vezes na semana. A duração dos treinos e a intensidade do exercício também variaram entre os diferentes estudos.

Além da hemoglobina glicada, outros parâmetros glicêmicos relevantes são a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial. Na revisão do autor De Sá *et al.*, (2016), um dos estudos analisados (Vancea *et al.*, 2009), ao dividir indivíduos portadores de DM 2 em três grupos (grupo controle: recebeu apenas orientações, n = 17), grupo G3 (intervenção: caminhada a uma intensidade de 70% da frequência cardíaca máxima, durante 3 vezes por semana, n = 14) e grupo G5 (intervenção:

caminhada a uma intensidade de 70% da frequência cardíaca máxima, em uma frequência de 5 vezes por semana, n = 9), constatou que a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial tiveram uma redução significativamente maior no grupo que realizou o exercício físico cinco vezes por semana em comparação com o grupo que realizou o exercício aeróbico três vezes na semana.

No estudo de Delevatti *et al.*, (2018), sete voluntários (média de idade 9.60 ± 6.69 anos), foram submetidos a treinamento aeróbico, com 3 sessões semanais, por 16 semanas. A glicemia capilar foi avaliada antes, imediatamente e 30 minutos após a primeira e a última sessão de treinamento. Além disso, a HbA1c foi avaliada em dois momentos: após a primeira e a última sessão. Observou-se que, na primeira sessão, houve uma redução da glicemia tanto imediatamente como 30 minutos após o treino, ao passo que, na última sessão, apenas os valores glicêmicos imediatamente após o treino foram menores que os valores pré-exercício. Na comparação entre a primeira e a última sessões, notou-se que, a primeira teve uma maior redução glicêmica tanto imediatamente após (p = 0,042) como 30 minutos após o treinamento (p = 0,027). Com relação à HbA1c, houve um aumento desse parâmetro na última sessão de treinamento em relação à primeira sessão (p = 0,010). Assim, os resultados mostram que, após 16 semanas de treinamento, o efeito glicêmico agudo do exercício sofreu uma diminuição e não foi observado o efeito glicêmico crônico. Os autores discutem que a ausência de progressão do treino em duração e intensidade pode ter sido responsável por esses resultados, de modo que são necessários estudos que comparem os efeitos do treinamento com e sem progressão e que tais variáveis sejam padronizadas.

Nesta revisão, foi visto no estudo de Andrade *et al.*, (2016), realizado com pacientes portadores de que faziam acompanhamento clínico e farmacológico há pelo menos 3 anos (n=25). Estes foram submetidos a sessões de caminhada com intensidade moderada (50 a 60% da frequência cardíaca de reserva), três vezes na semana, durante 12 semanas, totalizando 36 sessões de exercício físico. Após esse período de 12 semanas, foi obtida uma redução significativa nos níveis de glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada e no *clearance* de creatinina. Esse último parâmetro tem como função a avaliação da função renal e a melhora demonstrada no estudo em questão é muito importante, considerando que a doença renal crônica (DRC) é uma complicação comum do diabetes *mellitus*.

Além disso, deve-se considerar o papel do TNF-α e da interleucina-6 (IL-6) no aparecimento da resistência periférica à insulina, ao interferir nas vias intracelulares de captação de glicose, provocando-a (KARSTOFT; PEDERSEN, 2016). Com relação a isso, destaca-se o estudo Jorge *et al.* (2011), em que 48 pacientes portadores de DM 2 (média de idade 53.9 ± 9.9 anos) foram randomizados em 4 grupos de intervenção, sendo um grupo controle (sem realização de exercício físico; n=12) e 3 grupos de exercício físico (3 vezes por semana, em sessões de 60 minutos, ao longo de 12 semanas, sendo: exercício aeróbico (n=12); exercício de resistência (n=12) e exercício combinado (n=12). Foram coletadas amostras de sangue antes e após as 12 semanas de treinamento para a realização de exames laboratoriais, incluindo marcadores inflamatórios. A proteína C reativa foi reduzida nos 4 grupos após 12 semanas, mesmo no grupo controle. Os níveis de TNF-α e IL-6 aumentaram no grupo de exercício de resistência, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Os autores discutem que a melhora dos níveis da PCR no grupo controle pode ter ocorrido por influência do uso de medicamentos hipoglicemiantes e da dieta balanceada.

Pisabarro *et al.* (2018), analisou a influência de um programa de exercícios controlados de 20 semanas (PVSEC) comparado com o controle nos marcadores inflamatórios (PCR, IL-6, fibrinogênio e ferritina) de pacientes portadores de DM 2. No grupo intervenção, encontrou-se uma redução significativa nos níveis de IL-6 (p=0,044) e ferritina (0,015), no entanto, não houve diferença nos níveis de PCR e fibrinogênio.

Nos pacientes com DM 2, sabe-se que o perfil lipídico mais comum consiste na hipertrigliceridemia e na redução do colesterol HDL, o que gera uma preocupação acerca do risco cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Assim, na investigação sobre o efeito do exercício físico no perfil lipídico de indivíduos com DM 2, a revisão do autor De Sá *et al.*, (2016) mostrou o estudo de Ribeiro *et al.*, (2008), um único artigo analisado que avaliou a influência do exercício no perfil lipídico e constatou que a prática de exercício aeróbico, de intensidade moderada, durante três vezes por semana conseguiu aumentar as concentrações plasmáticas do HDL.

No estudo de Pisabarro *et al*., (2018), observou-se uma redução nos níveis plasmáticos de colesterol total (p=0,001), triglicérides (p=0,015) e um aumento nos níveis de HDL (p=0,016 homens e p=0,0022 mulheres) no grupo que realizou um programa de exercícios controlados de 20 semanas (PVSEC). Em contraposição, na metanálise de 34 artigos feita por Chudyk *et al*., (2011), encontrou-se que o exercício aeróbico não foi capaz de aumentar significativamente os níveis de HDL, porém, houve uma redução de 0.3 mmol/l nos níveis de triglicérides.

Como apenas dois estudos apresentavam dados sobre a prática isolada de exercício de resistência no perfil lipídico, não foi possível fazer uma estimativa com relação a esse tipo de prática física. O exercício físico combinado, por sua vez, provocou mudança significativa apenas nos níveis de triglicérides, que também sofreram uma redução de 0.3 mmol/l.

CONCLUSÃO

O exercício físico é uma prática com grande potencial para redução da hemoglobina glicada e o controle glicêmico, quando realizado durante pelo menos 150 minutos semanais, conforme indicado pela OMS.

Os resultados do presente estudo indicam que o exercício físico em pacientes com DM 2 não provoca alterações significativas na PAS e na PAD. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de muitos pacientes com DM 2 realizarem o uso de anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, a qual é uma comorbidade associada ao DM 2.

Já em relação à medida de CA, os trabalhos indicam uma redução significativa desse parâmetro clínico, tanto em exercícios aeróbicos quanto nos combinados, tendo efeitos ainda maiores quando realizado com uma frequência de cinco vezes na semana em comparação àqueles que realizaram apenas três vezes.

Cabe ainda ressaltar os resultados contraditórios encontrados acerca do IMC e da PGC. Essas discrepâncias podem ser explicadas por questões metodológicas como: poucos estudos, baixa amostragem e falta de padronização dos programas de exercício físico. Contudo, há uma evidências

de que pacientes com DM 2 podem reduzir significativamente a HgA1c, embora sem alterar o peso corporal. Nesse sentido, é questionável o uso desses parâmetros na avaliação de risco cardiovascular e de outras comorbidades.

As análises dos estudos sugerem que os exercícios combinados exercem maior efeito na redução sérica de HbA1c, podendo atingir a meta terapêutica. Além disso, a frequência de realização de exercícios físicos (cinco vezes por semana) tende a ser mais eficaz no controle da glicemia em jejum e da glicemia pós-prandial do que quando praticado por até três vezes na semana.

No que diz respeito aos marcadores inflamatórios em portadores de DM 2, os estudos se mostraram inconclusivos em relação à influência do exercício físico em suas concentrações. Houve a redução da IL-6 e da ferritina em pacientes que realizavam exercício físico, com e sem dieta, porém não houve redução significativa da PCR e do fibrinogênio.

Observou-se que a realização de exercícios aeróbicos e combinados de alta intensidade exercem influência positiva no perfil lipídico dos pacientes com DM 2, sendo possível perceber uma redução dos triglicérides em praticamente todas as análises. O colesterol HDL, que possui efeito cardiovascular protetor, obteve resultados discrepantes entre os estudos.

Após a apresentação e a análise dos resultados encontrados, faz-se necessária uma padronização dos estudos em relação à frequência, intensidade e modalidade dos exercícios, bem como o tempo de análise dos estudos, a fim de comparar seus efeitos em curto, médio e longo prazo, de forma mais fidedigna.

Além disso, o presente estudo sugere que a prática de exercícios combinados de moderada a vigorosa intensidade, de três a cinco vezes na semana seja capaz de trazer benefícios nos parâmetros clínicos associados ao risco cardiovascular, auxiliar no controle glicêmico e lipídico e reduzir o estado pró-inflamatório em paciente com DM 2.

Dito isto, o exercício físico deve passar a ser visto pelos profissionais da saúde como protagonista no tratamento do DM 2 e o tratamento farmacológico deve ser encarado como coadjuvante até que o paciente altere seus hábitos de vida, especialmente os alimentares.

Nesse sentido, para alcançar esse efeito é necessário a atuação de uma rede multidisciplinar além do apoio familiar. Esta aliança entre o vínculo profissional e familiar deve ser formada para incentivar o exercício físico cotidiano, além da reeducação alimentar do paciente e do seu núcleo em busca do resultado desejado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACSM -American College of Sports Medicine; ADA - American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: American college of sports medicine and the american diabetes association: joint position statement. Med Sci Sports Exerc, v. 42, n. 12, p. 2282-2303, Dec. 2010.

ANDRADE, E.A.; *et al.* Exercício físico de moderada intensidade contribui para o controle de parâmetros glicêmicos e clearance de creatinina em pessoas com Diabetes *Mellitus* tipo 2. Rev. Ciênc. Mov, v. 24, n. 1, p. 118-126. 2016.

ANDRADE-RODRÍGUEZ, H.; *et al.* Efectividad del ejercicio aeróbico supervisado en el nivel de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos de tipo 2 sedentarios. Gac Med Mex, v. 143, n. 1, p. 11-15. 2007.

BALDUCCI, S.*; et al.* Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 20, n. 8, p. 608-617, Oct. 2010.

BALDUCCI, S.; *et al*. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? Diabetes Care, v. 27, n. 3, p. 841-842, Mar. 2004.

BENATTI, F.B.; PEDERSEN, B.K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases - Myokine regulation. Nature Reviews Rheumatology, v. 11, n. 2, p. 86-97, Feb. 2015.

CHUDYK, A; PETRELLA, R.J. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes care, v. 34, n. 5, p. 1228-1237, May. 2011.

COLBERG, S.R.; *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care, v. 39, n. 11, p. 2065-2079, Nov. 2016.

DE SÁ, C.A.; *et al.* Chronic effect of aerobic exercise on anthropometric, biochemical and hemodynamic variables in individuals with type 2 diabetes *mellitus*: A systematic review. Revista Andaluza de Medicina del Deporte, v. 9, n. 4, p. 173-179, Dec. 2016.

DELEVATTI, R.S.*; et al.* Acute and chronic glycemic effects of aerobic training in patients with type 2 diabetes. Revista Brasileira de atividade física & Saúde, v. 23, p. 1-8, Aug. 2018.

DUNCAN, B.B; SCHMIDT, M.I. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. Sao Paulo Medical Journal, v. 119, n. 3, p. 122-127, May. 2001.

GOMES, B.F.; ACCARDO, C. de M. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. Einstein, São Paulo, v. 17, n. 1, eRB4596, Feb. 2019.

GUTIÉRREZ, F.G. Conceptos y clasificación de las capacidades físicas. Cuerpo, cultura y movimiento, v. 1, n. 1, p. 77-86, Jan. 2011.

HE, J; WHELTON P.K. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. American heart journal, v. 138, n. 3, p. 211-219, Aug. 1999.

JORGE, M.L.M.; *et al*. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes *mellitus*. Metabolism, v. 60, n. 9, p. 1244-1252, Mar. 2011.

KARSTOFT, K.; PEDERSEN, B.K. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. Immunology and cell biology, v. 94, n. 2, p. 146-150, Feb. 2016.

KIRWAN, J.P; *et al.* The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleveland Clinic journal of medicine, v. 84, n. 7, Suppl 1, p. 15, July. 2017.

KNUDSEN, S.H.; PEDERSEN, B.K. Targeting inflammation through a physical active lifestyle and pharmaceuticals for the treatment of type 2 diabetes. Current Diabetes Reports, v. 15, n. 10, p. 82, Oct. 2015.

LIRA, C.A.B; ANDRADE, M.S. Fisiologia do Exercício. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2016.

LUSTIG, R.H. The neuroendocrinology of obesity. Endocrinology and metabolism clinics of North America, p. 765-85, 2001.

MCARDLE, D.W; *et al.* Fisiologia do exercício. Energia, nutrição e desempenho humano. 8ª ed. Rio Janeiro, Guanabara Koogan, 2016.

OLIVEIRA, E.M.de.; *et al*. Physical training on glycemia and oxidative stress in type 2 diabetes: a systematic review. Rev Bras Med Esporte, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 70-76, Feb. 2020.

O'HAGAN, C; *et al.* Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. Sports Medicine, v. 43, n. 1, p. 39-49, Jan. 2013.

PISABARRO, R.; *et al*. Un programa de ejercicio de 20 semanas mejora marcadores de estatus cognitivo, inflamatorios y metabólicos en pacientes diabéticos tipo 2. Revista Médica del Uruguay, v. 34, n. 3, p. 62-85, set. 2018.

RIBEIRO, I.C.; *et al.* HDL atheroprotection by aerobic exercise training in type 2 diabetes *mellitus*. Medicine and science in sports and exercise, v. 40, n. 5, p. 779-786, May. 2008.

SANZ, C; *et al.* Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Diabetes & metabolism, v. 36, n. 5, p. 346-51, Nov. 2010.

SCHEEN, A.J.; *et al.* Antidiabetic agents: potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. Diabetes & metabolism, v. 41, n. 3, p. 183-194, Jun. 2015.

SCHWINGSHACKL, L.; *et al.* Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia, v. 57, n. 9, p. 1789-1797, Sept. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf. Acesso em: 27 de janeiro de 2021.

THOMAS, D; *et al.* Exercise for type 2 diabetes *mellitus*. Cochrane database of systematic reviews, v. 19, n. 3, p. CD002968, July. 2006.

VANCEA, D.M.M.; *et al.* Efeito da frequência do exercício físico no controle glicêmico e composição corporal de diabéticos tipo 2. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 92, n. 1, p. 23-30, Jan. 2009.

VIGITEL BRASIL 2018. 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 2018. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf. Acesso em: 24 de janeiro de 2021.

WHO guidelines on physical activity and sedentary Behaviour. 2020. int. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128. Acesso em: 29 de janeiro de 2021.

DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 NO ESTADO DE GOIÁS: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia/GO.
[2]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade de Rio Verde, Campus Rio Verde/GO
[3]Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.
[4]Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.
[5]Acadêmica da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA.

AUTORES

MATHEUS NERES BATISTA[1]
WEBERTON DORÁSIO SOBRINHO[1]
JOEL ALVES DE SOUSA JÚNIOR[1]
ELIANA ALMEIDA NAVES VELOSO[1]
KAROLINNE DORNELES DIAS[1]
AMANDA CAROLINA DE MELO GONÇALVES[1]
LAURA VILELA BUIATTE SILVA[2]
CARLA AZEVEDO ZAIBAK[1]
BIANCA VIEIRA DE SOUSA[3]
NATHÁLYA FARIA ALVES[2]
LANNA DO CARMO CARVALHO[1]
LUCIANO SOUZA MAGALHÃES JÚNIOR[2]
LUANA VILELA MATOS[2]
LAYANNE CINTRA SOARES[4]
PAULA CASTRO FERREIRA[2]
ISYS DE PAULA JUNIOR[5]
LETÍCIA PRISCILA DOS ANJOS GOULART[1]
LAURA VITÓRIA MELO GOMES[1]

Palavras-chave: *diabetes; epidemiologia; semiologia.*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade dela em exercer adequadamente seus efeitos, resultando em resistência insulínica. Caracteriza-se pela presença de hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (SBD, 2003).

Calcula-se que o DM tipo 2 represente 85 a 95% dos casos de diabetes em países desenvolvidos (IDS, 2013). Acredita-se ainda que, aproximadamente 50% dos diabéticos desconhecem que tem a doença, agravando a possibilidade de tratamento precoce. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupa a quarta posição entre os países com o maior número de diabéticos, cerca de 11,9 milhões em 2013 (IDS, 2013); BERTOLDI *et al.*, 2013).

O envelhecimento da população, a crescente prevalência da obesidade e do sedentarismo e os processos de urbanização são considerados os principais fatores relacionados ao aumento da incidência e prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 em todo o mundo (WHO, 2014; SBD, 2014). Esse cenário tem gerado um alto custo social e financeiro ao paciente e ao sistema de saúde, uma vez que, o diabetes *mellitus* tipo 2 está associado às complicações como: insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira, doença cardiovascular, entre outras (IDF, 2013).

As anormalidades na secreção de insulina podem levar ao desenvolvimento de resistência e, por outro lado, um comprometimento na captação de glicose pelos tecidos periféricos e, consequentemente, a falência das células beta. As contribuições relativas da resistência à insulina e da deficiência de secreção das células beta para o desenvolvimento de hiperglicemia variam de paciente para paciente. A transição para o diabetes *mellitus* é determinada não somente por uma acentuação da resistência à insulina, atribuível ao excesso de peso ou envelhecimento, mas também decorrente de outras causas como o sedentarismo. No entanto, pode decorrer da incapacidade do pâncreas em aumentar a secreção insulínica de maneira adequada em resposta à hiperglicemia (WAJCHENBERG, 1992).

Considerando o diabetes *mellitus* tipo 2 como problema de saúde pública no estado de Goiás, no Brasil e no mundo, englobando suas complicações crônicas de diferentes gravidades, este capítulo apresenta os resultados do estudo epidemiológico no Estado de Goiás nos anos de 2011 a 2013, com ênfase no diabetes *mellitus* tipo 2.

MÉTODO

Este estudo se caracteriza como descritivo, ecológico, de abordagem quantitativa e com delineamento de tendência temporal. Os dados foram fundamentados através da coleta de dados secundários, referente aos casos de diabetes tipo 2 notificados no estado de Goiás no período de abril de 2011 a abril de 2013, distribuídos nos sexos masculino e feminino na faixa etária de 15 a 80 anos de idade.

Os dados foram coletados a partir do Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, por meio do DATASUS, disponibilizado no TABNET. A população do estudo foi constituída por 7828 diagnosticados com diabetes Tipo 2, sendo detectadas no período de 2011 a 2013. Os resultados foram apresentados em gráficos e discutidos de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o Departamento de Informática do SUS – DATASUS, por meio do Sistema de Informações de Agravo de Notificações (SINAN), de abril de 2011 a abril de 2013 foram notificados em Goiânia, no Estado de Goiás, 158 casos de diabetes *mellitus* tipo 2. Dentre essas notificações, observou-se a predominância da doença no sexo feminino (84 mulheres, ou seja, 53,2%), em relação ao sexo masculino (74 homens, ou seja, 46,8%), ilustradas no Gráfico 1 (BRASIL, 2021).

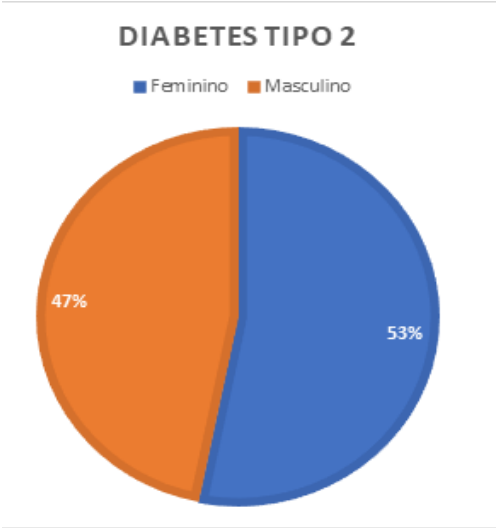
Embora sejam números muito elevados, estão de acordo com os dados do Ministério da Saúde, ou seja, a incidência e prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) é 1,4 a 1,8 vezes maior em mulheres (CAROLINO *et al.*, 2008). Esse fato, deve-se a maior cuidado do sexo feminino em realizar *check up* e acompanhamentos nas Unidades Básicas de Saúde, detectando precocemente os sinais e sintomas do DM 2 e de outras comorbidades.

Em relação às faixas etárias, verificou-se os seguintes dados: 15 a 19 anos (0,64%); 20 a 24 anos (0,64%); 25 a 29 anos (3,16%); 30 a 34 anos (10,76%); 35 a 39 anos (8,23%); 40 a 44 anos (9,5%); 45 a 49 anos (11,39%); 50 a 54 anos (11,39%); 55 a 59 anos (13,3%); 60 a 64 anos (8,87%); 65 a 69 anos (8,87%); 70 a 74 anos (6,96%; 75 a 79 anos (3,16%); 80 anos (3,16%) (Gráfico 2).

Constatou-se que as notificação se acentuaram a partir dos 45 anos de idade, uma vez justificada pelo fato de que, a doença seja mais frequente com o avançar da idade, devido às condições como o sedentarismo, à obesidade e estilo de vida atual (GARCIA; TAVARES, 2018). Também, devido ao fato de que muitos brasileiros tendem a procurar atendimento médico apenas em idade avançada (CAROLINO *et al.*, 2008).

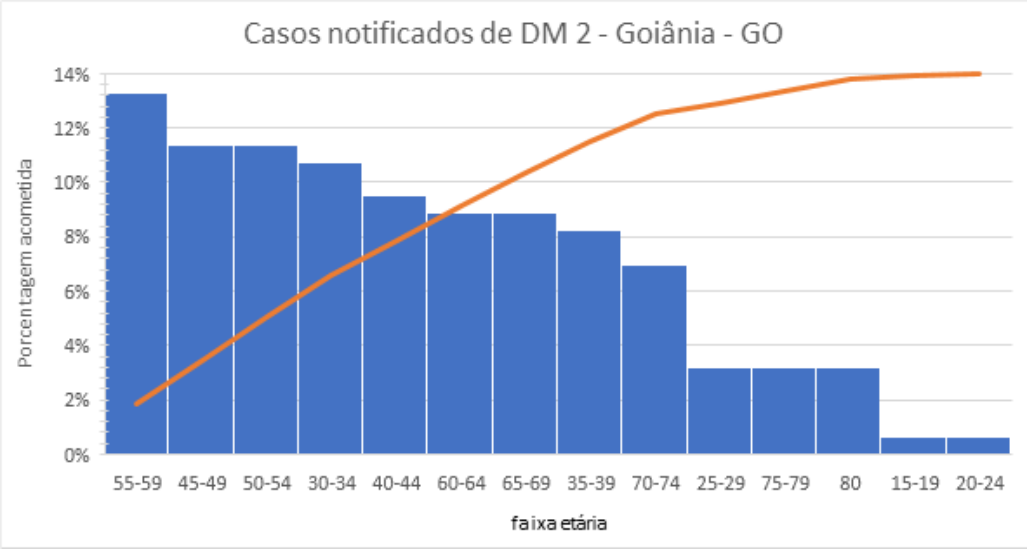
Por fim, torna-se importante salientar que o diabetes *mellitus* tipo 2 pode ser relacionado a outras enfermidades como as dislipidemias e doenças cardiovasculares, tendo como exemplo a hipertensão arterial. Assim, o comportamento alimentar adequado e a perda ponderal, associadas à prática de atividade física regular são consideradas terapias de primeira escolha para o tratamento da síndrome metabólica. Visto que, favorecem a redução da circunferência abdominal e da gordura visceral, melhoram a sensibilidade à insulina e diminuem as concentrações plasmáticas de glicose e triglicérides, aumentando os valores de HDL colesterol, resultando na redução do risco para o DM 2 (MCLELLAN *et al.*, 2007).

Gráfico 1. Casos notificados de DM 2 em Goiânia – GO nos sexos masculino e feminino (período de abril de 2011 a abril de 2013).



Fonte: Informações DATASUS – SINAN (2021).

Gráfico 2. Casos de DM 2 por faixa etária, sem distinção de sexo, notificados em Goiânia – GO (período de abril de 2011 a abril de 2013).



Fonte: Informações DATASUS – SINAN (2021). **Legenda:** representativo em ordem decrescente.

CONCLUSÃO

Por fim, nota-se que o maior número de casos de diabetes mellitus tipo 2, notificados no estado de Goiás são de mulheres com idade superior aos 45 anos de idade. Pode-se inferir que estejam mais vulneráveis aos fatores de riscos ligados ao estilo de vida adotado ou ainda, por buscarem o atendimento médico com maior frequência e mais precocemente do que os homens. Dessa forma, para reduzir a prevalência de tal patologia é essencial a adoção de hábitos alimentares saudáveis e a prática regular e orientada de atividades físicas não somente neste grupo populacional, mas em ambos os sexos e nas diferentes faixas etárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERTOLDI, A.; *et al.* Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. Global Health, v. 6, n. 62, p. 62, Dec. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares. 2021. Disponível em: http://www.datasus.gov.br/catalogo/sihsus.htm. Acesso em: 05 de janeiro de 2021.

CAROLINO, I.D.R.; *et al.* Fatores de risco em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Rev. Latino-Am. Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 16, n. 2, p. 238-244, ab. 2008.

GARCIA, L.P.R.R.; TAVARES, S.A.O. Mortalidade por diabetes mellitus em Goiás no período de 2008 a 2015, Goiânia - GO, v. 18, n. 5, p, 1-11, jul. 2018.

IDF - International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 6ª ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.

MCLELLAN, K.C.P.; *et al.* Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Rev. Nutr, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2007.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. São Paulo: SBD, 2003.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: SBD, 2014.

WAJCHENBERG, B.; *et al.* Diabetes melito insulino-dependente (Tipo II): diagnóstico, etiopatogenia e fisiopatologia. *In*: WAJCHENBERG, B.L.; (org.). Tratado de endocrinologia clínica. São Paulo: Roca, 1992. p. 706-38.

WHO - World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/. Acesso em: 05 de janeiro de 2021.

HIPOFISITE AUTOIMUNE: TIPOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de medicina da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas).
[2]Acadêmico de medicina da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS).

AUTORES

MARIANA NUNES LIMA DIAS[1]
LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO[2]

Palavras-chave: *hipofisite autoimune; endocrinologia; doença autoimune.*

INTRODUÇÃO

A hipófise é uma pequena estrutura localizada na sela túrcica, acidente ósseo no crânio, a qual está anatomicamente e fisiologicamente relacionada ao sistema nervoso central. Sua localização anatômica é de suma importância, pois as patologias que alteram sua estrutura podem afetar diretamente o sistema nervoso e estruturas próximas, como nervos e artérias que irrigam a região (GUYTON; HALL, 2017).

No tocante às patologias, as inflamatórias que afetam a hipófise são raras, sendo chamadas de hipofisites e classificadas em primárias ou secundárias, dependendo da etiologia. As patologias primárias são mais frequentes e englobam três entidades clínico patológicas (linfocítica, granulomatosa e xantomatosa) e uma outra classificação que segue a anatomia. Enquanto as patologias secundárias resultam de inflamações adjacentes à hipófise ou até consequências de uma doença sistêmica (MESQUITA, 2009).

A hipofisite primária, baseada na histologia pode ser classificada em: hipofisite linfocítica, hipofisite granulomatosa, hipofisite xantomatosa, hipofisite ligada ao IgG4, hipofisite necrosante ou forma mista, em que há presença linfocítica e xantomatosa (JOSHI *et al.*, 2018).

A hipofisite secundária pode ter diversas origens, resultando de infecções agudas que se estenderam. Assim, doenças granulomatosas sistêmicas (fúngicas, bacterianas ou lesões selares), sendo as principais patologias que se associam a ela, e ainda, a tuberculose, sífilis e sarcoidose (MESQUITA, 2009).

Hipofisite primária

Seguindo a classificação histológica, podem ser feitos alguns apontamentos específicos para algumas das diferentes variações de hipofisite primária.

Hipofisite linfocítica

A hipofisite linfocítica (HL) é a variação mais comum (71,8% de todos os casos de hipofisite), sendo descrita por ocorrência principalmente durante a gravidez e no período pós-parto. Tal patologia possui subtipos, classificados de acordo com o local de acometimento, podendo afetar a porção anterior (adenohipofisite linfocítica), a porção posterior (infundíbuloneurohipófise linfocítica) ou a glândula por completo (pan-hipofisite linfocítica) (GUBBI, 2018).

Há uma teoria que associa a frequência maior em mulheres e a gravidez, uma vez que, na gravidez existe a hiperplasia da glândula hipófise. O que leva à maior expressão de antígenos hipofisários, bem como o aumento do fluxo sanguíneo para a hipófise pela via sistêmica ao invés da via portal, aumentando a exposição da hipófise ao sistema imune. A histopatologia da HL mostra uma infiltração de linfócitos, principalmente com presença no interstício, o que leva a uma fibrose da glândula (GUBBI, 2018).

Hipofisite granulomatosa

A hipofisite granulomatosa (HG) constitui 20% dos casos de hipofisite e não se associa à gravidez ou ao período pós-parto. Em sua histologia revelam-se granulomas, linfócitos e células gigantes multinucleares. É importante ter em mente que o diagnóstico de hipofisite granulomatosa pode ser confundido com o de uma hipofisite secundária, causada por patologias que levam à formação de granulomas como a sífilis e a tuberculose (PRETE, 2021).

Hipofisite ligada ao IgG4

A hipofisite ligada ao IgG4 (HIgG4) se associa, geralmente, a uma doença relacionada à IgG4, ou seja, uma doença sistêmica envolvendo múltiplos órgãos, como por exemplo a pancreatite autoimune e a tireoidite de Riedel. A histopatologia revela infiltração mononuclear com células do plasma com IgG4 positivo (GUARALDI, 2017).

Hipofisite secundária

A hipofisite secundária apresenta uma importante variação, a qual causa deficiências seletivas dos hormônios do crescimento (GH), estimulante da tireoide (TSH) e da prolactina. Isto ocorre devido a uma deficiência genética envolvida na diferenciação das células somatotróficas, células tireotróficas e lactotrofos na organogênese (YAMAMOTO, 2019).

Epidemiologia

A incidência anual de hipofisite é estimada em um caso para cada sete a nove milhões. Ela representa 0,4% de todas as cirurgias hipofisárias realizadas. Sua frequência varia conforme o tipo de patologia e o gênero. A hipofisite linfocítica é a mais frequente, como acima citado,

especialmente em mulheres (3:1), devido à relação com a gravidez. A hipofisite granulomatosa e xantomatosa são também mais frequentes em mulheres (3:1), mas sem relação com a gravidez. (FAJE, 2016). Assim, o objetivo deste estudo foi evidenciar os principais subtipos de hipofisite autoimune e elucidar sobre o diagnóstico e os tratamentos que sejam relevantes.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada no mês de janeiro de 2021. A busca pelas referências bibliográficas nas bases de dados do *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), biblioteca similar ao *PubMed* e em livros texto sobre a temática. Foram utilizados os descritores: hipofisite; hipofisite autoimune no idioma em português e em inglês, *hypophysitis; autoimmune hypophysitis; hypophysitis treatment* no idioma em inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2001 a 2020, sobre a temática deste estudo. Critérios de inclusão: artigos que não atenderam aos critérios estabelecidos. Esta busca resultou em 16 artigos que foram lidos de maneira minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva em categorias que abordaram as temáticas relacionadas diretamente ou indiretamente à hipofisite. Assim, fizeram parte dos achados e da discussão os estudos que abordavam técnicas antigas, mas eficazes, além de técnicas novas relacionadas ao diagnóstico e tratamento. Aqueles que abordavam a fisiopatologia da doença, as diversas variações e déficits hormonais relacionados ou não à hipofisite, mas que levavam ao hipopituitarismo ou deficiências hormonais relacionadas à hipófise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentação clínica e sintomas

A manifestação dos sintomas e a apresentação clínica tem muitas variações, podendo ser desde assintomática até a à morte súbita. Divide-se ela em quatro tipos de apresentações, variando conforme o paciente e o local de acometimento da glândula, bem como o tipo de desenvolvimento da patologia. De forma geral, as quatro categorias envolvem: compressão selar, hipopituitarismo (com alterações hormonais), diabetes *insipidus* e hiperprolactinemia, discorridos abaixo (CATUREGLI *et al.*, 2015).

Os sintomas de compressão selar são: cefaleia (resultado do aumento na massa da hipófise e compressão de outras estruturas); distúrbios visuais (defeitos no campo visual, acuidade diminuída e compressão do quiasma óptico). É importante ressaltar que, a cefaleia não é oriunda apenas da alteração na massa e estrutura da hipófise, uma vez que, a frequência, intensidade e duração não dialogam necessariamente com ela e podem ter outros fatores envolvidos (CATUREGLI *et al.*, 2015).

Outros sintomas que conversam com a hipofisite são os relacionados aos distúrbios hormonais. Quanto à hipófise anterior, principalmente ACTH, TSH, prolactina e gonadotrofinas e, consequentemente, há sinais clássicos de hipotireoidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo e *déficit* de leite no pós-parto. Quanto à hipófise posterior, há principalmente um prejuízo no hormônio antidiurético (ADH), que cursa com o aparecimento da diabetes *insipidus* (DI). No caso da hipófise posterior, o prejuízo hormonal pode ser tanto de destruições autoimunes, como de uma compressão da parte posterior dela. A hiperprolactinemia se apresenta com amenorreia, oligomenorreia ou galactorréia, a qual pode surgir de anticorpos presentes no sangue, os quais estimulam a síntese e liberação de prolactina, ocasionando os sintomas acima citados (CATUREGLI et al., 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico para a hipofisite é problemático, principalmente pelo fato de ter que se distinguir entre um tumor e a hipofisite em si. O necessário, mas nem sempre possível para se ter a certeza de tal patologia, é com o exame histológico. Tendo em vista o local, a possibilidade de diagnósticos extras é muito extensa, podendo variar de problemas anatômicos, processos infecciosos, malformações, malignidades e hiperplasias. A avaliação, principalmente quando não foi possível ser feito o exame histológico, deve ser minuciosa (LEUNG, 2004).

O uso de exames de imagem pode auxiliar, mas não dá total certeza do diagnóstico, mesmo se for utilizada ressonância magnética (RM), a qual apresenta 40% de erros diagnósticos em pré-operatórios. Assim, um dos critérios existentes foi categorizar em três grupos sendo: avaliação bioquímica; de imagem; de causas secundárias de hipofisite autoimune (GUBBI, 2019).

Avaliação bioquímica

A avaliação bioquímica deve fazer a mensuração dos níveis hormonais de ACTH, TSH, GH, FSH, LH, por meio da tiroxina livre, cortisol plasmático, níveis de testosterona e estradiol e níveis de fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF) (LEUNG, 2004).

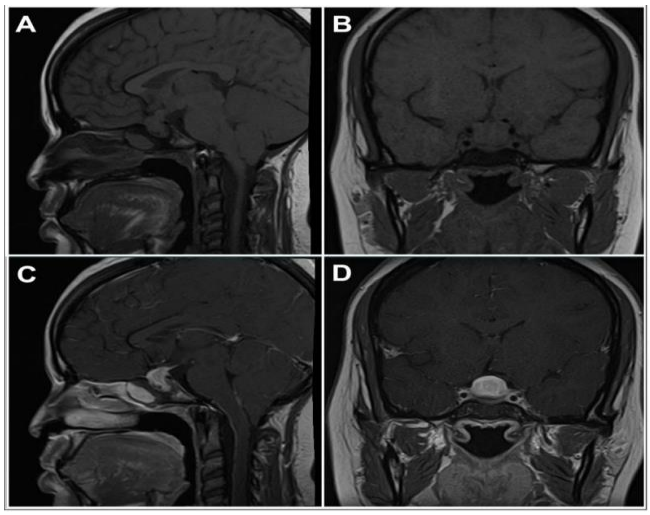
Deve-se associar a avaliação bioquímica às manifestações sintomáticas obtidas da anamnese. Deste modo, podem ser feitas associações entre os níveis hormonais e o que o paciente tem passado, o que também direciona à pesquisa nos exames. A exemplo, mulheres com ciclo menstrual irregular, problemas menstruais e relacionados à lactação devem ter direcionados os hormônios FSH, LH e prolactina (GUBBI, 2019).

Todavia, não se deve restringir o diagnóstico aos níveis hormonais apenas, uma vez que, alguns hormônios podem ter níveis reduzidos ou apresentar falsos negativos, como por exemplo o GH em adultos, que tem níveis reduzidos em que 20% dos pacientes possuem IGF normal (LUPI *et al., 2011*; HONEGER *et al.,2015*; GUBBI, 2018).

Avaliação de imagem

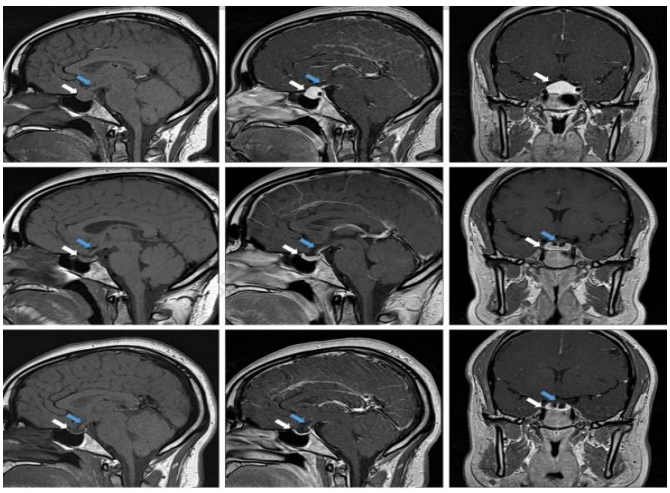
Em 98% dos casos de hipofisite primária, pode-se perceber alguma anormalidade no exame de ressonância magnética. As alterações principais são um aumento da hipófise, um contraste aumentado e homogêneo da hipófise, um espessamento da haste hipofisária e perda da porção brilhante da hipófise posterior. Na Figura 1 encontra-se uma ressonância magnética de paciente portador de hipofisite primária. Na Figura 2 encontra-se um paciente portador de hipofisite, em que a seta azul indica a haste hipofisária e a seta branca indica a hipófise (LUPI *et al.*, 2011; HONEGER *et al.*, 2015; GUBBI, 2018).

Figura 1. Achados de ressonância magnética de paciente portador de hipofisite primária.



Fonte: Gubbi *et al.*, (2019). **Legenda:** A e B cortes sagital e frontal em paciente sem contraste de gadolíneo; C e D cortes sagital e frontal com contraste de gadolíneo.

Figura 2: Achados em ressonância magnética de paciente com hipofisite.



Fonte: Gubbi *et al.*, (2019).

Tratamento

O tratamento da hipofisite não tem uma forma consensual definida, dada a raridade e heterogeneidade das apresentações clínicas. No geral, há um controle dos sintomas, desde as descompensações hormonais e suas consequências, até o tamanho da massa hipofisária. É de suma importância ter atenção aos níveis hormonais, que podem estar muito alterados e causar distúrbios eventualmente (FAJE, 2016).

As alterações hormonais mais comuns são: a insuficiência adrenal, tratada com hidrocortisona (15 a 20 mg), além da comunicação ao paciente sobre os possíveis efeitos de uma insuficiência adrenal; hipotireoidismo central pode ser tratado com levotiroxina; reposição dos hormônios sexuais, como a testosterona, são tratados de forma individualizada, seguindo a fisiologia do paciente e, quanto aos hormônios femininos para mulheres em pré-menopausa, os hormônios são prescritos conforme sua fisiologia; diabetes *insipidus* pode ser tratada com desmopressina. Todos os pacientes devem ter tratamento individualizado, conforme as demandas e suas possibilidades quanto ao tratamento hormonal (IMASHUKU *et al.*, 2011).

No tocante à redução da massa da hipófise, o tratamento pode ser realizado tanto por controle da resposta imune, e dessa forma, utilizam-se imunomoduladores (como glicocorticoides); radioterapia ou pode-se realizar cirurgia (GUBBI, 2018). Quanto à utilização de medicações para controlar a resposta imune, os mais recomendados são os glicocorticoides, sendo prednisona de 20 a 60 mg/dia; metilprednisolona de 120 mg/dia, por duas semanas. A utilização de glicocorticoides é preferencial em relação à cirurgia, dada a diminuição de exposição a riscos (FAJE, 2016).

A cirurgia tem sido a forma mais comum de tratamento, buscando tanto reduzir a massa da glândula, como aliviar a compressão exercida por ela em outras estruturas, melhorando a cefaleia e *déficit* visual. É importante ressaltar que, pacientes que estejam sofrendo com distúrbios hormonais como a hiperprolactinemia, hipopituitarismo ou diabetes *insipidus* não apresentam melhora após a realização da cirurgia, já que tais problemas são secundários à progressão da infiltração linfocítica (FLESERIU, 2016).

CONCLUSÃO

Tendo em vista o exposto, pode-se inferir que é uma doença de complexidade maior de ser diagnosticada de forma correta. Assim, deve-se ter bem sólidos os caminhos e critérios de diagnóstico e pesquisa para rastrear tal doença em casos de suspeita, a fim de evitar erros e confusões com neoplasias, por exemplo.

Ademais, por ser uma patologia que influencia em todo o sistema hormonal, a importância para o cuidado com o paciente e a atenção para todas as consequências que surgem desta doença podem melhorar a qualidade de vida e diminuir possíveis sequelas no futuro. Tem-se também a expectativa de melhoria e maior precisão do diagnóstico, possibilitando maior certeza e menos erros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CATUREGLI, P.; *et al*. Autoimmune hypophysitis. Endocrine Reviews, v. 26, n. 5. p. 599-614, Nov. 2005.

FAJE, A. Hypophysitis: evaluation and management. Clinical Diabetes and Endocrinology, v. 2, n. 1, p 15, Sept. 2016.

FLESERIU, M.; *et al*. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice 1170 guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 101, n.101, p. 3888-3921, Nov. 2016.

GUARALDI, F.; *et al*. Pituitary autoimmunity. Endocrine Immunology, v. 48, p. 48-68, Feb. 2017.

GUBBI, S.; *et a*l. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 33, n. 6. p. 6, Dec. 2019.

GUBBI S, S.; *et al*. Primary hypophysitis and other 895 autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. Reviews in Endocrine and 896 Metabolic Disorders, v. l19, n.19, p. 335-347, Dec. 2018.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E, Tratado de Fisiologia Médica. 13ª ed. Mississipi, 2017. p 2703-2717

HONEGGER, J.; *et al*. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. J Clin Endocrinol Metab, v. 100, n. 10, p. 3841-3849, Oct. 2015.

IMASHUKU, S.; *et al*. Treatment of patients with hypothalamic-pituitary lesions as adult-onset Langerhans cell histiocytosis. International journal of hematology, v. 94, n. 94 p. 556-560, Nov. 2011.

JOSHI, M.N.; *et al*. Hypophysitis: diagnosis and treatment. European Journal of endocrinology, v. 179, p. 151-163, Aug. 2018.

LEUNG, G.K.; *et al*. Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. Journal of Neurosurgery, v. 101, n. 2, p. 262-271, Aug. 2004.

LUPI, I.; *et al*. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review. Journal of Endocrinology Invest, v. 34, n. 8. , p. 245-252, July. 2011.

MESQUITA, J. Hipofisites: quando suspeitar, diagnosticar e como tratar. Revista Portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo, v. 1, p. 57-70, Jan. 2009.

PRETE, A. Hypophysitis. Endotext 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/. Acesso em: 19 de janeiro de 2021.

YAMAMOTO, M.; *et al*. Autoimmune pituitary disease: New concepts with clinical implications. Endocrine reviews, v. 41, p. 261-272, Apr. 2020.

TIREOIDITE DE HASHIMOTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi.

AUTORES

ANDRESSA MENDES DE SOUSA[1]
MYRNA BEATRIZ DE MELO OLIVEIRA[1]
LARISSA MOTA OLIVEIRA[1]
MARCELY JULIANA SILVA DE MENESES[1]
BÁRBARA CÂNDIDA NOGUEIRA PIAUILINO[1]
CARLOS DANIEL DE SOUSA LIMA[1]
MARIA CLARA LEAL CORTEZ[1]
MARIA LUANA DE MOURA SOUSA[1]
LUCAS FERRARI DA SILVA MENDES[1]
AMANDA VITÓRIA DA ROCHA GRANJA[1]
MAYSA MAURIZ DE GALIZA ROBATINI RAMOS[1]

Palavras-chave: *doenças de tireoide; tireoidite de Hashimoto; hipotireoidismo.*

INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto (TH) ou tireoidite linfocítica crônica representa a origem do hipotireoidismo e a manifestação de tireoidite mais comuns. De ordem autoimune, a TH pode estar associada a outras doenças autoimunes como: doença de Addison, diabetes *mellitus* tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico. É caracterizada pela presença de uma infiltração difusa linfocitária, atrofia parenquimatosa e fibrose (UHLIAROVA *et al*., 2018).

A prevalência mundial de TH é de 0,3 a 1,5 por 1000 indivíduos, sendo mais comum em mulheres e sua incidência aumenta com a idade, com um pico entre os 40 e 60 anos de idade. Com uma patogenia ainda desconhecida, estima-se que ocorra uma predominância de fatores genéticos sob os fatores ambientais. Como fator genético é conhecida a ação dos genes imunomoduladores de suscetibilidade à TH, o CTLA-4 e o da proteína tirosina fosfatase-22 (PTPN22). Os fatores ambientais estão relacionados a idade, gravidez, uso de medicamentos, infecção, sexo e irradiação (VILLAR *et al.*, 2021).

Clinicamente, observa-se o aumento assintomático da tireoide e alguns raros pacientes podem apresentar dor e sensibilidade na glândula. É possível que alguns apresentem manifestações clínicas de hipotireoidismo ou de hipertireoidismo, sendo o primeiro, a anormalidade funcional característica. O hipotireoidismo pode se manifestar de forma leve (subclínica) com ligeiros

aumentos de TSH e a presença de anticorpos da tireoide ou na forma de hipotireoidismo manifesto que, quando presente, se torna permanente em quase todos os casos (DAVIES *et al.*, 2020).

O diagnóstico pode ser confirmado por meio da solicitação de exames como: T4 livre, presença de anticorpos antitireoidianos (TPO e Tg), hormônio estimulante da tireoide (TSH) e ultrassonografia (USG) da tireoide. O ultrassom geralmente mostra hipo ou hiperecogenicidade dispersa, dando uma aparência de "comida por traça" ou "semelhante a um queijo suíço", além de ajudar a garantir as dimensões da linha de base e verificar a presença de nódulos na glândula (LAFRANCHI *et al.*, 2020).

Na maioria dos casos, pacientes com TH não necessitam de tratamento. A reposição de L-tiroxina, por meio de doses de L-T4 é indicada em casos de hipotireoidismo, promovendo redução do bócio e alívio dos sintomas. A prescrição de glicocorticoides é rara e só acontece em casos de dor tireoidiana ou do crescimento acelerado do bócio. Assim como essa prescrição, a indicação cirúrgica também é incomum e só passa a ser uma opção em casos de dores refratárias após o tratamento medicamentoso, sintomas compressivos por bócio volumoso ou suspeita de malignidade (VILLAR *et al.*, 2021).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi o de realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a tireoidite de Hashimoto, os avanços no diagnóstico e tratamento da doença.

MÉTODO

Pesquisa de revisão integrativa realizada em janeiro de 2021, por meio das bases de dados *UpToDate*, BVS e livro físico de endocrinologia clínica. Foram utilizados os seguintes descritores: doenças de tireoide; tireoidite de Hashimoto; hipotireoidismo. Desta busca foram encontrados 16 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos artigos com texto disponível integralmente, publicados entre os anos de 2013 a 2021, escritos em língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos artigos não pertencentes aos critérios de seleção estabelecidos, que não se adequaram ao interesse da pesquisa ou duplicados, resultando em 07 artigos.

Os textos selecionados foram submetidos à leitura aprofundada para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, abordando os avanços no diagnóstico e tratamento da tireoidite de Hashimoto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para fazer o diagnóstico correto da tireoide de Hashimoto é importante atentar para os sinais clínicos e exames laboratoriais. Inicialmente a doença pode ser assintomática, visto que, os hormônios associados à tireoide podem permanecer normais. Conforme o quadro clínico evolui é observado uma similaridade com os sintomas de hipotireoidismo, como baixa produção de T3 e T4,

além de sonolência, astenia, queda de cabelo, sensação de frio, taquicardia, aumento de peso e um quadro doloroso na tireoide associado ao edema local. Alguns estudos mais recentes também apontam que, em alguns casos, o paciente pode apresentar macroglossia, disfagia, disgeusia e desenvolver bócio de superfície aumentada e lobulado, muitas vezes causando sintomas compressivos. Atualmente, em grande parte dos casos, o diagnóstico de TH em detrimento de outras doenças é realizado de acordo com o estudo histológico, no qual, nota-se presença de infiltração por linfócitos B e macrófago na glândula tireoide, fibrose, atrofia parenquimatosa e formação de centro germinativo (JORGE, 2015).

O principal marcador laboratorial da tireoidite crônica autoimune é a presença de anticorpos anti-tireoide no soro. As concentrações de anticorpos antimicrossomal são mais elevadas do que as de anticorpos TgAb e um teste positivo para anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPOAb) é um indicador discretamente mais sensível para a tireoidite crônica autoimune do que um teste positivo para anticorpos antimicrossomal. A cintilografia de tireoide é desnecessária para a confirmação do diagnóstico dessa doença (JORGE *et al.*, 2015).

Ademais, a biópsia aspirativa por agulha fina deve ser considerada quando há suspeita de nódulo tireoidiano ou linfoma de glândula. Quanto à ultrassonografia, deve-se solicitar para proceder a exclusão diagnóstica, pois é um exame muito sensível para nódulos. Nesse exame de imagem, é possível observar alterações causadas pelas lesões das células produzidas pelos anticorpos, pois necrosam causando diferença de refringência (VILLAR, 2016). Analisando a doença é possível fazer sua associação com alguns fatores, especialmente por sua correlação com o sexo feminino em uma proporção de 7:1 em relação aos homens, podendo também ocorrer em crianças. A ativação dessa enfermidade pode estar associada à diversos mecanismos. Hipóteses como mimetismo molecular, a ativação por espectador e a expressão de células tireoidianas de antígenos HLA fazem parte desses mecanismos que são potenciais catalisadores para a iminência da doença. Essas teorias apontam que uma infecção pode induzir a expressão de certas moléculas em células tireoidianas humanas que atuarão como apresentadoras de antígenos, iniciando uma resposta autoimune tireoidiana (DAVIES *et al.*, 2020).

Foi relatada sua associação com fatores genéticos em diversas evidências que deixam cada vez mais claro sua suscetibilidade com os genes. Notou-se que a doença se manifesta em famílias em que a taxa de concordância entre irmãos monozigóticos é de 30 a 60% e ocorreu com maior frequência em pacientes com síndrome de Down e Turner, além da sua associação com certos alelos do antígeno leucocitário humano. Doenças autoimunes são facilmente associadas a outras moléstias desse mesmo grupo, bem como com todo o organismo. Na tireoidite de Hashimoto podemos observar essas alterações em diferentes níveis de avaliação do corpo, desde sua molécula de DNA, gestação e até possíveis situações relatadas em estudos que ainda não foram confirmados, como alteração na integridade ocular, dentre outros (DAVIES, 2020).

A explicação mais provável para a associação dessa tireoidite autoimune com a predominância feminina é um papel para o cromossomo X. Uma inativação desse cromossomo, sendo possível que os autoantígenos presentes nele não possam ser expressos o suficiente para permitir tolerância (DAVIES *et al*, 2020). A gestação também pode causar uma possível tireoidite pós-parto, já que há uma diminuição da função das células T e B, causando uma imunossupressão

que contribui para o desenvolvimento da doença. Certos estudos demonstraram várias alterações da superfície ocular em crianças com tireoidite de Hashimoto. Achados de média de osmolaridade de filme lacrimal, tempo de ruptura de filme lacrimal, análise da citologia conjuntival foram analisados entre pessoas saudáveis e pessoas com tireoidite autoimune. Esses achados podem indicar uma tendência para olho seco em pacientes pediátricos com tireoidite de Hashimoto, sem evidências clínicas de oftalmopatia associada à tireoide (GUNAY *et al.*, 2019).

O tratamento da TH é necessário quando tiver repercussão tireoidiana, mais frequentemente o hipotireoidismo (VILLAR, 2016). Nesses pacientes o tratamento objetiva regular o nível TSH (com metas idade-dependente) e é feito com levotiroxina-T4 (L-T4), administrada no intervalo de 30 minutos até 02 horas de jejum, com dose inicial para pacientes < 60 anos de 1,6 a 1,8 mcg/Kg. Os níveis alvos de TSH idade-dependente são: < 60 anos: 1,0 a 2,5 mU/l; 60 a 70 anos: 3,0 a 4,0 mU/l; > 70 anos: 4,0 a 6,0 mU/l. Após 6 a 8 semanas do início do tratamento deve ser feita uma análise para ajuste de dose, através de níveis de TSH e T4 livre. Se constatada a regulação da função tireoidiana, o acompanhamento passa a ser primeiro em seis meses e então, anualmente, durante toda a vida. Em gestantes, essa reavaliação deve ser trimestral, levando em consideração a alteração crescente da necessidade dos hormônios tireoidianos durante a gravidez (BRENTA *et al.*, 2013)

O uso de glicocorticoides é indicado caso dor ou bócio com rápida evolução, já a tireoidectomia é adequada quando existem sintomas compressivos importantes, por estética, malignidade ou dor refratária ao tratamento. Em quadros de alternância entre hipo e hipertireoidismo o tratamento torna-se mais difícil, cabendo então, a radioterapia (VILLAR, 2016).

Além disso, desde 1990 quando foi descoberto que o selênio participa da ativação do hormônio tireoidiano, estudos tem sido feitos nesse sentido, já sendo relacionado o baixo nível desse mineral ao risco aumentado de TH e doença de Graves. Na tireoidite autoimune crônica, embora não altere o curso da doença, o selênio diminui a titulação de anticorpos anti-TPO circulantes e possui boa eficácia na regressão do hipertireoidismo e nas repercussões na doença de Graves (WINTHER *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A tireoidite de Hashimoto (TH) possui uma fisiopatologia um tanto desconhecida, embora se tenha conhecimento sobre o seu comportamento autoimune marcado pela desregulação dos anticorpos. No entanto, não é conhecido o gatilho ativador dessa reação. Apesar disso, o diagnóstico da doença é bem fundamentado, tendo em vista vários exames sorológicos e de imagem solicitados quando considerado como hipótese. Ademais, o tratamento é bem variado, muito embora seja apenas paliativo, em razão de sua etiologia autoimune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRENTA, G.; *et al*. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotiroidismo. Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo, v. 57, n. 4, p. 265-291, jun. 2013.

DAVIES, T.; *et al*. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis?search=DAVIES,%20T.;%20et%20al.%20Pathogenesis%20of%20Hashimoto%27s%20thyroiditis%20(chronic%20autoimmune%20thyroiditis).&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 20 de janeiro de 2021.

GUNAY, M.; *et al*. Ocular surface evaluation in pediatric Hashimoto's thyroiditis without thyroid-associated ophthalmopathy. Arq. Bras. Oftalmol. São Paulo, v. 82, n. 4, p. 283-288, July. 2019.

JORGE, Z.; *et al*. Doença autoimune da tireoide. Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e de Medicina. Hospital Militar Principal. Lisboa, Acta Med Port, n. 18, p. 88-92, mar. 2015.

KH, WINTHER.; *et al*. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. Nat Rev Endocrinol, v. 16, n. 3, p. 165-176, Marc. 2020.

LAFRANCHI, MD STEPHEN. Abordagem ao bócio adquirido em crianças e adolescentes. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acquired-goiter-in-children-and-adolescents?search=Abordagem%20ao%20b%C3%B3cio%20adquirido%20em%20crian%C3%A7as%20e%20adolescentes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 18 de janeiro de 2021.

UHLIAROVA B.; *et al*. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol, v. 84, p. 729-735, 2018.

VILLAR, L. Endocrinologia clínica. Guanabara Koogan, 6ª ed. 2016. p. 568-573.

VILLAR, L. Endocrinologia clínica. Guanabara Koogan,7ª ed. 2021. p. 387-390.

REVISÃO DE LITERATURA: TRATAMENTO AMPLIADO PARA A TIREOIDITE LINFOCÍTICA CRÔNICA

FILIAÇÃO

[1] Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.

AUTORA

RAQUEL CARMO ARAÚJO[1]

Palavras-chave: *Hashimoto; hipotireoidismo; vitamina D; selênio.*

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas autoimunes são geradas por uma falha do sistema imunológico e resultam na autodestruição tecidual de algum componente do corpo humano. Suas causas ainda são indefinidas, mas a maioria dos doentes podem ter genes desencadeantes para o seu desenvolvimento (DELVES, 2019). Dentro desse grupo, encontra-se a tireoidite de Hashimoto, um distúrbio autoimune proveniente da tireoide. Sua prevalência está entre o grupo de mulheres idosas, mas também é uma doença que pode ser encontrada em crianças e adolescentes (SOARES; VAISMAN, 2001).

A tireoide é uma glândula localizada no pescoço, em região anterior superficial e possui dois lobos: direito e esquerdo, unidos por um istmo. Sua regulação hormonal é estabelecida através de mecanismos de *feedback* positivo e negativo, derivados do hipotálamo e da hipófise. É mediadora de atividades supratireoidianas que estabelecem a regulação do metabolismo e são moduladas pelo TSH (hormônio secretado pela adenohipófise). Também é agente das atividades intratireoidianas responsáveis pela síntese de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), estimuladas pelo iodo orgânico. Suas disfunções e doenças constituem problemas de saúde pública devido à grande repercussão na população acometida (LÓPEZ, 2004).

A tireoidite de Hashimoto é um distúrbio inflamatório que engloba mais de 90% da população que apresenta hipotireoidismo permanente sem deficiência de iodo. É gerada quando fatores genéticos e adquiridos se associam e conduzem uma reação imunológica oponente a antígenos tireoidianos, através da via celular (derivada da citotoxicidade de linfócitos CD 8) e humoral, ocasionada por autoanticorpos (anti-TPO, anti receptor de TSH, anti transportador de iodo, anti-tireoglobulina, entre outros) (VILAR, 2021). O processo ocorre quando uma cópia de linfócitos circulantes sensibilizados por antígenos tireoidianos citotóxicos não são destruídos por linfócitos T

e há uma interação entre os linfócitos T com os linfócitos B, gerando uma reação autoimune contra a tireoide (SOARES; VAISMAN, 2001).

A etiologia é indefinida, mas além da predisposição genética, alguns fatores exógenos podem contribuir para desencadeá-la como: a ingesta de iodo, lítio e substâncias bociogênicas (brócolis, couve-flor, repolho); o contato com o vírus da rubéola congênita (HTLV-1) por mimetismo molecular e até mesmo o estrogênio, que pode exacerbar a resposta imunológica. Sua incidência pode estar associada à tumores papilíferos tireoidianos devido à infiltração linfocitária gerada por imunocomplexos formados na membrana basal das células tireoidianas. Além da associação com outras doenças autoimunes como: doença de Graves, celíaca, vitiligo e diabetes *mellitus* tipo 1 (GUEDIN *et al.*, 2015).

A clínica da tireoidite crônica autoimune, em seu primeiro momento, é constituída pelo aumento dos hormônios da glândula de forma transitória, o que gera a tireotoxicose. Porém, a maioria dos pacientes não apresenta sintomatologia devido à elevação hormonal subclínica durante a primeira e segunda fase. A descoberta da enfermidade acaba sendo realizada através de exames ocasionais ou pela presença de bócio. Durante a terceira fase, evolui com o hipotireodismo propriamente dito: queda de T3 e T4 e isso gera depressão, alteração do ciclo menstrual, aumento de peso e do colesterol (VILAR, 2021).

O diagnóstico é estabelecido através das manifestações clínicas; da alteração da dosagem do TSH e do T4 e da presença de anticorpos anti-tireoide (anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina) (VILAR, 2021). Não é obrigatório, mas pode ser necessário a realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF), quando há dor local, bócio ou nodulações. O exame citológico, no caso, apresentará infiltrado de células de defesa (linfócitos e macrófagos) no parênquima tireoidiano com fibrose e atrofia. As células de Askanazy são patognomônicas e representam um diagnóstico tardio das células foliculares. O ultrassom é realizado quando há presença de nodulações palpáveis (ORTIZ-MENDOZA, 2000).

O tratamento tradicional é com a reposição do hormônio que não é mais produzido. Normalmente esse fármaco é a levotiroxina (correspondente ao T4), que ao longo do tempo pode diminuir a quantidade de anticorpos citotóxicos (VILAR, 2021). Em resultados de pesquisas recentes constatou-se que a reposição de vitamina D e selênio podem diminuir os níveis de anticorpos anti-tireoide no sangue, decrescendo a atividade da doença e a quantidade de lesões na glândula, evitando a fibrose e a indução de neoplasia tireoidiana (VILELA; FERNANDES, 2018).

Frente ao exposto, o objetivo deste estudo foi o de fazer uma revisão de literatura sobre a tireoidite de Hashimoto e identificar os tratamentos alternativos para aqueles pacientes cuja levotiroxina não auxilia na sintomatologia ou na diminuição sérica dos autoanticorpos sanguíneos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados: Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: *Hashimoto; hipotireoidismo; vitamina D; selênio*. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma português; publicados nos últimos dez anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, 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 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, contemplando as temáticas do tratamento para a tireoidite de Hashimoto e a deficiência de vitamina D como fator prevalente na ocorrência desta doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento para a tireoidite de Hashimoto é limitado e aborda as consequências causadas pelos anticorpos anti-tireoidianos (queda da produção hormonal de T3 e T4 devido à agressão da glândula). A levotiroxina (T4) ainda é o principal medicamento utilizado devido à alta incidência de hipotireoidismo gerado pela doença. Este fármaco diminui os sintomas subsequentes como: depressão, menstruação irregular, cansaço excessivo, sonolência e ganho de peso (VILELA; FERNANDES, 2018).

A deficiência de vitamina D é um fator prevalente entre a população com tireoidite e os resultados de pesquisas recentes demonstram que, a reposição desta vitamina em complemento à levotiroxina pode ser benéfica para a diminuição da atividade celular dos autoanticorpos tireoidianos. Visto que, possui ação anti-inflamatória e anti-imunomoduladora (VILELA; FERNANDES, 2018).

Outra opção estudada é o selênio, um mineral que está em maior quantidade na tireoide e possui ação antioxidante, além de ser um elemento importante para a produção de enzimas tireoidianas. Sua ausência traz riscos como a evolução de processos oxidativos e fibrose. A contagem dos estudos sugere que sua reposição promove melhoria da vascularização tireoidiana e redução de autoanticorpos séricos. Contudo, sua suplementação não demonstrou benefícios relevantes (VILELA; FERNANDES, 2018).

CONCLUSÃO

É necessário maior investimento em pesquisas e estudos sobre o processo autoimune da tireoidite de Hashimoto, Afinal, como foi descoberto a importância da vitamina D e do selênio, podem existir outros minerais e vitaminas fundamentais para a involução deste processo. É fundamental estudar a regulação das doses, do tempo e da fórmula correta para a reposição do selênio, já que sua absorção é autolimitada e esses fatores podem gerar resultados diferentes.

Ademais, é importante a regulação da duração dos estudos e da definição correta das doses de suplementação como para a reposição da vitamina D, pois isso diferencia o segmento e os benefícios para cada paciente. As doenças autoimunes ainda são uma incógnita para a medicina e não possuem cura, mas com os estudos e a metodologia corretos, os tratamentos se tornam cada vez mais promissores no que tange a melhora da qualidade de vida e diminuição da mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DELVES, P.J. Doenças autoimunes. July. 2019.

GUEDIN, A.; *et al*. Prevalência de doenças de autoimunidade em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Revista Médica do Paraná, p. 46-50, 2015.
Livros:

LÓPEZ, M. Semiologia Médica: as bases do diagnóstico clínico, 2004.

ORTIZ-MENDOZA, C.M. Tumores de células oxifílicas de la glandula tiroidis. Revista del Instituto Nacional de Cancerologia, p. 267-274, 1 jan. 2000.

SOARES, D.V.; VAISMAN, M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 155-164, 2001.

TIREOIDITE DE HASHIMOTO. Tireoidite autoimune; tireoidite linfocítica crônica, maio. 2019.

VILAR, L. Endocrinologia Clínica, 2021.

VILELA, L.R.R.; FERNANDES, D.C. Vitamina D e selênio na tireoidite de Hashimoto: espectadores ou jogadores? Demetra: Alimentação, Nutrição e Saúde, Goiás, v. 13, n. 1, p. 241-262, 2018.

HIPOTIREOIDISMO INFANTOJUVENIL E SEU IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT - Aracaju – SE.
[2]Docente do Curso de Medicina, Universidade Tiradentes - UNIT - Aracaju – SE.

AUTORES

JÚLLIA BEATRIZ ARAUJO SOUZA[1]
ANA LUIZA ALMEIDA MENEZES[1]
BEATRIZ OLIVEIRA SANTOS[1]
BIANCA SANTOS MELO[1]
BRUNA PASSOS SANTOS[1]
EDSON SANTANA GOIS FILHO[1]
EDUARDA LAVÍNIA CARNEIRO SANTOS[1]
JOÃO VICTOR SANTOS MELO[1]
LEILA MARIA LEMOS NASCIMENTO[1]
MARIANA SATTLER LIMA MEDINA[1]
ROSA CAROLINA SANTOS DE OLIVEIRA[1]
VITÓRIA DIAS DOS SANTOS[1]
HALLEY FERRARO OLIVEIRA[2]

Palavras-chave: *adolescente; criança; desenvolvimento infantil, hipotireoidismo.*

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma patologia caracterizada por baixos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos (HT) para a adequada manutenção dos efeitos metabólicos e neurológicos. Essa redução dos níveis é decorrente de uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Os hormônios tireoidianos modulam a função de quase todo o corpo, dessa forma, o hipotireoidismo acarreta em efeitos adversos nos mais diversos órgãos. Tal patologia pode ser classificada quanto a sua origem em periférica, quando há alteração tireoidiana, ou central, quando a alteração ocorre a nível hipofisário ou hipotalâmico. Em ambas as formas de classificação, o hipotireoidismo pode ser adquirido ou congênito. Nas crianças, os hormônios tireoidianos são necessários para o crescimento e desenvolvimento normal desde a vida fetal, especialmente do cérebro. Os quadros clínicos resultantes da deficiência dos HT dependerão do grau e do tempo de duração da mesma, podendo provocar consequências na fase adulta. Por este motivo, o diagnóstico e tratamento precoce de crianças e adolescentes com hipotireoidismo pode resultar em uma melhora quanto aos aspectos do desenvolvimento físico e neurológico (SETIAN, 2007).

MÉTODO

Pesquisa de revisão integrativa realizada no mês de janeiro de 2021 nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, *Lilacs, Pubmed, Medline e Scielo.* Os descritores utilizados foram: hypothyroidism; hypothyroidism AND adolescent; hipotireoidismo AND adolescentes.

Esta busca resultou em 2.243 que foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 15 anos, cujo assunto principal fosse hipotireoidismo do nascimento até os 18 anos, estudo de prevalência, impacto no desenvolvimento das crianças e adolescentes. Os critérios de exclusão foram os estudos que não apresentam relevância para o tema proposto, trabalhos de conclusão de curso, textos incompletos, teses de doutorado, dissertação de mestrado e capítulos de livro.

Após os critérios de seleção restaram 22artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

O hipotireoidismo pode estar presente no nascimento ou se desenvolver ao longo da vida. A disgenesia tireoidiana ou a disormonogênese ocorrem no hipotireoidismo congênito (predomínio da disgenesia). O hipotireoidismo congênito (HC) é o defeito endócrino metabólico congênito mais frequente, cuja prevalência varia de 1:1.500 a 1:4.000 nascimentos nascidos vivos e acomete duas vezes mais o sexo feminino (SBP, 2018). O número de diagnósticos do hipotireoidismo congênito aumentou na última década decorrente de uma maior efetividade da triagem neonatal. Quanto à forma adquirida dessa desordem, a prevalência é de 1,7% a 9,5% na população pediátrica, sendo que as meninas são acometidas com mais frequência do que os meninos. Dentre as formas adquiridas do hipotireoidismo destacam-se o hipotireoidismo por deficiência de iodo ou por efeito adverso de medicamentos, a tireoidite de Hashimoto e a tireoidite de origem infecciosa (CHAGAS, 2016).

Fisiopatologia

A tireoide é uma glândula que depende diretamente da secreção do hormônio tireoestimulante (TSH) pela hipófise, sendo essa liberação controlada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), vindo do hipotálamo. Esse TSH, juntamente com um cotransportador sódio-iodo (NIS), irá carrear o iodo presente na circulação sanguínea para o folículo tireoideano, ligando-o à tirosina para a formação dos dois principais hormônios tireoideanos (HT): a triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). Além de atuar em quase todos os tecidos, eles são um fator de crescimento extremamente importante, sendo essenciais para um desenvolvimento infantil adequado,

principalmente durante a vida fetal até os dois anos de idade, devido ao desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). Quando há uma alteração nesse eixo hipotálamo-hipófise-tireoide que leva a uma baixa dos níveis circulantes dos hormônios tireoidianos, o paciente é diagnosticado com hipotireoidismo. O nível do eixo em que ocorre a alteração irá influenciar no tipo da patologia. Quando classificada em primário, há alteração tireoidiana e um aumento nos níveis de TSH para até >10 mIU/l. Caso haja alteração no hipotálamo ou na hipófise, será classificada em secundária e haverá uma queda dos níveis de TSH (< 0,5 mIU/l) e de outros hormônios hipofisários como o hormônio do crescimento (GH). A depender das sua causa, o hipotireoidismo pode se apresentar de algumas formas, sendo a deficiência de iodo a forma mais comum no período neonatal (WASSNER, 2017).

O hipotireoidismo pode ocorrer pela redução da secreção do TSH induzida por drogas (glicocorticoides, agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina); por redução do hormônio tireoidiano (lítio, amiodarona); por redução da absorção de T4 (carbonato de cálcio, sulfato ferroso); alteração na proteína ligadora tireoidiana (estrogênio, androgênios, glicocorticoides, heparina, furosemida) e por aumento do metabolismo hepático (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) (WASSNER, 2017).

Dentre as outras formas de hipotireoidismo adquirido destacam-se: tireoidite de Hashimoto, doença autoimune caracterizada pelo aumento da glândula tireoide e histologicamente por um infiltrado difuso linfocitário e gradual destruição e fibrose da glândula. O excesso da ingestão de iodo também é uma outra forma de desenvolver o hipotireoidismo primário adquirido, onde ocorre uma inibição da organificação do iodo da síntese de T3 e T4 (efeito Wolff–Chaikoff). Todavia, a maioria dos indivíduos consegue escapar desse efeito (JONKLAAS *et al.*, 2014).

Quadro clínico e o impacto no desenvolvimento

É de suma importância que haja um reconhecimento da clínica envolvida no hipotireoidismo, principalmente entre os recém-nascidos (RN), uma vez que, suas repercussões são consideradas emergências na pediatria. Assim, os profissionais devem estar atentos a sinais como: icterícia prolongada ou recorrente, queda tardia do funículo umbilical, hérnia umbilical, letargia e fácies mixedematosa. Além disso, existem outros indícios, mas que nem sempre aparecem de forma evidente como o choro rouco e outros sons emitidos de forma mais grave (SETIAN, 2007).

Na vida fetal e nos primeiros anos de vida, os hormônios tireoidianos (HTs) são essenciais para o desenvolvimento cerebral, por causa disso o hipotireoidismo não tratado abaixo dos três anos de idade é uma conhecida causa de retardo mental permanente. Mas naqueles que desenvolvem hipotireoidismo após os 3 anos de idade pode não haver prejuízo neurológico irreversível (LEUNG, A.K; LEUNG, A.A, 2019).

As queixas clínicas relacionadas ao desenvolvimento dentário é raramente enfatizada no exame físico, porém promove um atraso na erupção dentária e na fase de mineralização, que repercute em questões estéticas e de aceitação entre os adolescentes. Logo, uma maior atenção a esses achados, pode levar a um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais precoce, evitando

problemas futuros. É importante ressaltar que o atraso na erupção dentária é menor do que o atraso no desenvolvimento ósseo, além disso, a resposta ao uso da levotiroxina também é menos intensa (VITALLE *et al.*, 2012).

Já nas crianças maiores é possível observar um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), podendo ocasionar uma dificuldade de concentração e memorização (provável queda no desempenho escolar), lentidão, retardo mental grave, ataxia, incoordenação, movimentos coreiformes e problemas no crescimento. Em alguns casos, o retardo do DNPM advém de uma mudança no processamento do sinal acústico, das vias periféricas até o córtex auditivo, chamado de Transtorno do Processamento Auditivo Central (TPAC). Das principais manifestações citadas, o retardo do desenvolvimento escolar foi reportado em 62,3% dos casos. Ademais, há relatos de proporções corporais desarmônicas, apresentando membros inferiores mais curtos em comparação com o tronco. Em casos de hipotireoidismo adquirido de início tardio, o DNPM pode apresentar um retardo mais discreto, no entanto, o crescimento ainda assim será afetado, de maneira que essas crianças terão um atraso na maturação óssea e, consequentemente, um atraso na idade óssea (ANDRADE *et al.*; 2019).

No adolescente o hipotireoidismo costuma evoluir clinicamente de maneira mais lenta, apresentando fadiga, queda no desempenho escolar, obstipação intestinal, pele e cabelos secos, queda de cabelo, unhas quebradiças, intolerância ao frio e redução do apetite. Além disso, nas meninas, irregularidades menstruais, como hiperprolactinemia, galactorreia e, principalmente, a amenorreia (ausência do fluxo menstrual). O bócio tireoidiano pode agravar-se também com o decorrer da idade (SETIAN, 2007).

A longo prazo, se não tratado o hipotireoidismo pode ter influência na função renal, levando em última instância, a uma diminuição da taxa de filtração glomerular e, consequentemente, à insuficiência renal. Tais alterações parecem reversíveis, havendo uma resolução da disfunção renal após o início do tratamento com levotiroxina sódica, reavendo o equilíbrio eletrolítico. Além disso, caso não tratado na juventude, há um aumento dos riscos para doenças cardiovasculares e metabólicas na fase adulta (LEUNG, A.K; LEUNG, A.A, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico do paciente é feito com base na história clínica do paciente, no exame físico e nos resultados dos exames laboratoriais (TSH sérico e LT4). No Brasil, desde 1986 o hipotireoidismo congênito passou a ser rastreado por meio da triagem neonatal, popularmente conhecida como "teste do pezinho". Exame que mede a quantidade de TSH e T4 séricos, evitando um agravamento do quadro. Já o hipotireoidismo autoimune, presente em 95% dos casos, pode ser diagnosticado pela presença de anticorpos para tireoperoxidase ou tireoglobulina circulantes. As outras formas, como a deficiência de iodo, pode ser identificada pela queda dos valores da substância, correlacionando-a com os achados clínicos sugestivos (WASSNER, 2017).

Diagnóstico diferencial

Antes de concluir o diagnóstico, deve-se descartar outros quadros, como síndrome de Down, síndrome de Beckwith, mucopolissacaridoses, condrodistrofias, hipopituitarismo e obesidade (SETIAN, 2007).

Tratamento

Em pacientes onde o diagnóstico é confirmado deve-se iniciar o tratamento para o hipotireoidismo com reposição do hormônio tireoidiano (levotiroxina), assim que possível. Para dosagem correta deve ser levada em consideração a idade do paciente (BRASIL, 2015).

Para hipotireoidismo congênito

Nos pacientes portadores de hipotireoidismo congênito, o recomendado é fazer uso da levotiroxina, medicamento que apresenta uma boa absorção pela via oral e que apresenta uma meia-vida de 7 dias aproximadamente. O preconizado é que seja administrada em dose única e diária, na forma de comprimido, uma vez que, ainda não foram aprovadas outras apresentações. Dentro da pediatria, pacientes que não conseguem fazer a ingestão do medicamento podem recebê-lo após uma dissolução em água, desde que em pouca quantidade. Além disso, é importante ressaltar que as doses variam de acordo com a idade e peso, de forma que os mais jovens necessitam de uma dosagem mais elevada do que os adultos e deve ser ajustada periodicamente, o que evidencia a necessidade de uma monitorização. Na Tabela 1, pode-se observar a dose de reposição de levotiroxina:

Tabela 1. Dose de reposição de levotiroxina.

Idade	Dose (mcg/kg/dia)
0 a 28 dias	10 a 15
1 a 6 meses	7 a 10
7 a 1 meses	6 a 8
1 a 5 anos	4 a 6
6 a 12 anos	3 a 5
13 a 20 anos	3 a 4
Adultos	1 a 2

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (2015).

Para que a monitorização seja eficiente deve ser feita uma avaliação clínica, levando em consideração o desenvolvimento estatural, ponderal e neuropsicomotor. Ademais, a análise

laboratorial da função tireoidiana funciona de maneira a complementar o controle, por meio das concentrações plasmáticas. Conforme Brasil (2015) para definir a frequência do acompanhamento, deve-se avaliar os dados clínicos e laboratoriais, evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2. Monitorização laboratorial.

Monitorização laboratorial
Duas a 4 semanas após iniciar o tratamento com levotiroxina
A cada 1 a 2 meses nos primeiros 6 meses de vida
A cada 3 a 4 meses, dos 6 meses aos 3 anos de vida
A cada 6 a 12 meses após os 3 anos de vida
Em cada 4 semanas após qualquer mudança na dose

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (2015).

Para tireoidite de Hashimoto

O tratamento para tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo segue as recomendações das doses do hipotireoidismo congênito. Embora, quando o paciente é eutireoidano, deve-se adotar um tratamento expectante (LEUNG, A.K; LEUNG, A.A, 2019).

Para hipotireoidismo induzido por drogas

Quando uma droga é responsável por induzir o hipotireoidismo, é recomendado a sua descontinuação e se necessário, a substituição por outra que não cause o hipotireoidismo (WASSNER, 2017)

Para hipotireoidismo por déficit de iodo

A recomendação é de suplementação de iodo na dieta com o uso de sal iodado em áreas iododeficientes (LEUNG, A.K; LEUNG, A.A, 2019).

Para hipotireoidismo subclínico

Não existe um consenso sobre o tratamento para o hipotireoidismo subclínico (HS). Apesar de ser um fator de risco para o desenvolvimento do hipotireoidismo franco, os estudos não possuem fortes conclusões sobre benefícios provenientes do início do tratamento com L-T4 nos pacientes pediátricos. Quanto ao desenvolvimento neurocognitivo das crianças e adolescentes, há

controvérsias se nos casos de HS existem atrasos reais. A decisão de iniciar o tratamento estará diretamente relacionada à causa subjacente do hipotireoidismo subclínico. Dessa forma, a conduta terapêutica é individual e precisa considerar a individualidade do paciente e seus fatores clínicos associados. Entretanto, independentemente da escolha feita, os pacientes portadores de HS precisam ter monitorada à função tireoidiana com avaliações clínicas e laboratoriais periodicamente. Dois fatores podem auxiliar na decisão para iniciar o tratamento: estratificação de risco cardiovascular e uma avaliação neurocognitiva do paciente, visto que, ambos podem ser sinais significativos que demonstram uma necessidade de intervenção (SALERNO *et al.*, 2020).

Prognóstico

O tratamento, quando aplicado antecipadamente, é capaz de reduzir os sinais e sintomas do hipotireoidismo infantojuvenil, permitindo o crescimento e o desenvolvimento adequados. Nos pacientes que não desenvolveram o hipotireoidismo induzidos por drogas, a reposição de levotiroxina mantém-se ao longo da vida (BAUER; WASSNER, 2019).

CONCLUSÃO

Através deste estudo, constatou-se que o hipotireoidismo não tratado na infância pode ocasionar um retardo no desenvolvimento do indivíduo, além de outras alterações. Buscando um melhor prognóstico ao paciente, é preciso dar a devida importância para o início do tratamento de reposição hormonal com levotiroxina o mais breve possível.

A terapia objetiva normalizar os níveis dos hormônios tireoidianos e deve seguir uma base individualizada, a fim de eliminar os sinais e sintomas do hipotireoidismo e, consequentemente, evitar prejuízos em longo prazo no desenvolvimento do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEKSANDER, P.E.; *et al.* O tratamento médio com altas doses de L- Tiroxina é eficiente e seguro para atingir um QI normal em pacientes adultos jovens com hipotireoidismo congênito. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 103, n. 4, p.1459-1469, Abr. 2018.

ANDRADE, C.L.O.; *et al.* Hipotireoidismo congênito como fator de risco para os transtornos do processamento auditivo central. Revista Paulista de Pediatria, v. 37, n. 1, p. 82-89, jan. 2019.

ANDROVANDI, C.; NUNES, M.L.T. Avaliação intelectual de escolares com hipotireoidismo congênito. Aletheia, n. 20, p. 55-64, dez. 2004.

BATISTUZZO, A.; RIBEIRO, M.O. Hipotireoidismo materno clínico e subclínico e seus efeitos no neurodesenvolvimento, comportamento e cognição. Archives of Endocrinology and Metabolism, São Paulo, v. 64, n. 1, p. 89-95, dez. 2020.

BAUER, A.J.; WASSNER, A.J. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. Endocrine, v. 66, n. 1, p. 51-62, July. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipotireoidismo Congênito, 2015.

CAPALBO, D.; *et al*. Cognitive function in children with idiopathic subclinical hypothyroidism: effects of 2 years of levothyroxine therapy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 105, n. 3, p. e774-e781, Marc. 2020.

CATLI, G.; *et al.* Subclinical hypothyroidism inchildhood and adolescense. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, v. 27, n. 11-12, p. 1049-1057, Aug. 2014.

CHAGAS, N.B.; *et al*. Triagem de hipotireoidismo em crianças: visão dos médicos da atenção primária à saúde de um município de médio porte. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 11, n. 38, p. 1-10, abr. 2016.

CORREIA, F.I.S-M.; *et al.* Hipotireoidismo e insuficiência renal: uma relação esquecida? Adolescência e Saúde, v. 10, n. 3, p. 79-83, July. 2013.

JIN, H.Y. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome. Journal of Paediatrics and Child Health, v. 54, n. 9, p. 975-980, May. 2018.

JONKLAAS, J., *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, v. 24, n. 12, p. 1670-1751, Dec. 2014.

KAPLOWITZ, P.B. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? International Journal of Pediatric Endocrinology, v. 2010, p. 1-8, June. 2010.

KOTWAL, S.K.; *et al.* Ataxia cerebelar como manifestação de hipotireoidismo. Archives of Endocrinology and Metabolism, São Paulo, v. 60, n. 2, p.183-185, out. 2016.

LEUNG, A.K.C.; LEUNG, A.A.C. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. World Journal Pediatrics, v. 15, n. 2, p. 124-134, Feb. 2019.

NAAFS, J.C.; *et al.* Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. European Journal of Endocrinology, v. 183, n. 6, p. 627-636, Dec. 2020.

REGULASUS. Hipotireoidismo. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, 2014. Disponível em:https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos /endocrino_resumo_hipertireoidismo_TSRS_20160324.pdf. Acesso em: 21 de janeiro de 2021.

SALERNO, M.; *et al*. Management of endocrine disease Subclinical hypothyroidism in children. European Journal of Endocrinology, v. 183, n. 2, p. R13-R28, Aug. 2020.

SETIAN, N. Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 5, p. S209-S216, 2007.

SBP- Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipotireoidismo Congênito: Triagem Neonatal. 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_21369c-DC_Hipotireoidismo_Congenito.pdf. Acesso em: 21 Jan. 2021.

VITALLE, M.S.S.; *et al*. Atraso na erupção dental em adolescente com hipotireoidismo. Revista Paulista de Pediatria, v. 30, n. 4, p. 613-616, Dec. 2012.

WASSNER, A.J. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. Paediatric Drugs, v. 19, n. 4, p. 291-301, Aug. 2017.

A DOENÇA DE GRAVES E A AUTOIMUNIDADE

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

AUTORES

ANDRÉ MOURÃO COSTA LIMA[1]
DHENER GONZAGA ABADE[1]
JOSÉ REINALDO CORREA ROVEDA[1]

Palavras-chave: *Graves; hipertireoidismo; autoimune.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Graves (DG) se apresenta como a principal causa de hipertireoidismo clínico no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde. Essa doença tem origem autoimune e é caracterizada por: tireoide aumentada e hiper-reativa (Hipertireoidismo de Graves); anormalidades oculares (Orbitopatia de Graves); dermopatia localizada (Mixedema pré-tibial) (BARTALENA, 2013). Ainda que, predominante em mulheres em idade reprodutiva, essa alteração metabólica pode ocorrer em qualquer idade (WEETMAN, 2000).

Caracterizada por um distúrbio imunometabólico, a hiperfunção da tireoide tem como sintomatologia o estado tireotóxico. Diante deste quadro é importante a avaliação da história clínica detalhada sobre a duração dos sintomas, uso de drogas ou medicações e história familiar de doenças autoimunes. A apresentação clínica está extremamente correlacionada com os níveis séricos dos hormônios tireoidianos (MAIA, 2013). Os sintomas mais comuns são: nervosismo, sudorese, intolerância ao calor, palpitação, fadiga e perda de peso (BOELAERT, 2010)

Esses sinais de estímulo adrenérgico são importantes para a hipótese diagnóstica e propedêutica laboratorial complementar. Em síntese, a elevação dos hormônios tireoidianos é complementada com a positividade do antirreceptor do TSH (TRAb) e da supressão do TSH. No que tange ao mecanismo fisiopatológico, o TRAb se liga ao receptor do TSH, o que estimula a produção excessiva e descontrolada de T3 e T4, além de promover uma hipertrofia glandular (BARTALENA, 2013).

Embora a etiologia da doença permaneça desconhecida, evidências indicam que um forte componente genético combinado com potenciais fatores ambientais aleatórios em um indivíduo imunologicamente suscetível levam ao surgimento da doença (PRABHAKAR, 2003).

Fisiopatologia

Os dois principais hormônios secretados pela tireoide são a tri-iodotironina e a tiroxina (ou T3 e T4, respectivamente. Ambos formados a partir de uma glicoproteína chamada tireoglobulina. Eles possuem efeitos análogos sobre o organismo, diferindo em velocidade e duração: o T3 é cerca

de 4 vezes mais forte, mas apresenta efeito mais curto. A tri-iodotironina e a tiroxina atuam ativando a transcrição nuclear de inúmeros genes, levando a um aumento da síntese e do transporte de substâncias pelas células de todo o corpo, resultando em expressivo aumento do metabolismo. A secreção dos hormônios tireoidianos é mediada principalmente pela tireotropina, também chamada de hormônio tireoestimulante (TSH), produzida pela hipófise (BRENT, 2018).

A doença de Graves é um distúrbio de autoimunidade que pode ser determinado por uma combinação de fatores genéticos e epigenéticos, mas essa associação ainda não está bem esclarecida. Alguns dos fatores ambientais que parecem influenciar o desenvolvimento e apresentação da doença são: a ingestão de iodo, tabagismo, infecções, estresse, terapia com alemtuzumab (um tipo de anticorpo monoclonal) (KAHALY, 2018).

A histologia da tireoide na DG caracteriza-se por hiperplasia folicular, infiltração linfocítica (multifocal) e raros centros germinativos linfóides, sendo a maioria dos linfócitos, células T. Os centros germinativos (células B) são menos comuns que na Tiroidite de Hashimoto. A patogênese envolve infiltração de células T antígeno-específicas em tecidos contendo o receptor para o TSH (TRAb), sendo ativadas por peptídeos TRAb em células apresentadoras de antígenos (APCs), que podem ser as próprias células da tireoide, células B ou macrófagos (DAVIES, 2020).

Posteriormente, há intensa produção de autoanticorpos da subclasse IgG1 por células B, que interagem com o TSH-R de forma semelhante à tireotropina, iniciando um processo de hiperplasia e produção exacerbada dos hormônios tireoidianos. Ademais, as células B e T infiltradas na tireoide liberam diversas citocinas, tais como interleucinas (1β, 6, and 12); interferon-γ; fator de necrose tumoral α; ligante de CD40 que contribuem para inflamação e lesão da glândula, gerando alteração funcional. Esse processo pode ocorrer simultaneamente nos olhos, estimulando fibroblastos que, por sua vez, produzem aumento progressivo do tecido conjuntivo da órbita que pode chegar a comprimir o nervo óptico (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Apresentação clínica

O resultado dos processos fisiopatológicos acima descritos são: o hipertireoidismo, a oftalmopatia e, mais raramente, um tipo de dermatopatia característica. A manifestação dessas condições apresenta grande variação entre os indivíduos conforme a idade de início, severidade, duração, entre outros fatores. Os sintomas mais característicos decorrentes do hipertireoidismo são: perda de peso, palpitações, dispneia, tremores, cansaço, fadiga, astenia, intolerância ao calor, sudorese excessiva, aumento na frequência de evacuações, ansiedade, distúrbios do humor, insônia, hiperatividade, prurido, sede, poliúria, distúrbios menstruais, perda da libido e sintomas oculares (inchaço, dor, hiperemia). Quanto aos sinais, se destacam como mais presentes: taquicardia, fibrilação atrial, hipertensão sistólica, elevação da pressão de pulso, insuficiência cardíaca, perda de peso, tremor fino, hipercinesia, heperreflexia, calor e umidade da pele, eritema palmar, miastenia, queda de cabelo, bócio difuso e palpável, sopro tireoidiano, alterações do humor ou do estado mental (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

No que tange à oftalmopatia, pode haver exoftalmia, retração ou retardo palpebral, visão dupla, edema periorbital, quemose, injeção escleral, ceratite de exposição e neuropatia óptica nos

casos em que houver compressão do nervo óptico. Em até 5% dos pacientes com DG pode haver dermatopatia e acropatia, sendo esses distúrbios mais frequentes nos pacientes com ofalmopatia severa. O tipo mais frequente de dermatopatia é o mixedema pré-tibial, mas qualquer região pode ser acometida (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Graves pode ser estabelecido firmemente apenas pelos dados clínicos quando há história de sintomas com duração de vários meses em um paciente com bócio difuso e que apresente qualquer sinal de orbitopatia de Graves. Se ultrassonografia está disponível, a presença de nódulos pode ser rapidamente descartada. Entretanto, em muitos casos, a apresentação clínica não é específica o suficiente para definir o diagnóstico, como por exemplo em pacientes que apresentam apenas hipertireoidismo sem qualquer um dos outros sinais distintivos (DAVIES, 2020).

A hiperatividade da tireoide geralmente é diagnosticada medindo os níveis séricos de TSH e níveis de tiroxina livre. Na ausência de critérios clínicos patognomônicos, além de níveis de TSH e de tiroxina livre, a detecção de autoanticorpos antirreceptor de TSH (TRAb) no soro pode confirmar um diagnóstico de DG. Se o teste de autoanticorpo for negativo, deve ser realizada uma cintilografia da tireoide para estabelecer o diagnóstico (DAVIES, 2020).

A captação de radioiodo pela glândula tireoide é feita com a administração de uma dose de iodo radioativo (123I) por via oral, seguida da captação de imagens tireoidianas após 24 horas. No cenário de níveis baixos de TSH, a captação de iodo alta ou normal indica síntese e liberação do hormônio tireoidiano por via não dependente do TSH, indicando DG ou bócio multinodular tóxico (via mutações ativadoras). Uma captação de iodo baixa ou < 1% pode indicar tireotoxicose destrutiva, tireotoxicose factícia ou *struma ovarii* (teratoma ovariano). Um padrão difuso de captação de iodo confirma o diagnóstico de DG, enquanto um padrão irregular indica bócio tóxico multinodular ou uninodular (DAVIES, 2020).

Tratamento

O principal objetivo no manejo da DG é controlar o hipertireoidismo, estabelecendo os níveis normais do hormônio tireoidiano. A utilização de drogas antireoidianas (DAT) é a única modalidade de tratamento que possibilita a cura sem a necessidade de intervenção cirúrgica ou exposição radioativa. As DAT são as tionamidas: propiltiouracil (PTU), metimazol (MMI), também conhecido como tiamazol. Essas drogas inibem a síntese dos hormônios tireoidianos por meio da inibição da tireoide peroxidase, enzima essencial para formação de T3 e T4. Geralmente o MMI é a primeira opção de tratamento, porém seu uso associa-se à aplasia cútis congênita, sendo contraindicado no primeiro trimestre gestacional. Devido à sua hepatotoxicidade, a utilização do PTU como primeira opção terapêutica deve ser restrita aos casos de hipertireoidismo grave, crise tireotóxica e no primeiro trimestre da gestação (MAIA, 2013).

Terapia com radioiodo: o tratamento com radioiodo é considerado definitivo e geralmente é usado em pacientes com bócio pequeno (< 50 g) que não respondem bem às DAT ou que tem

contraindicadas para essas drogas. Essa terapia pode ser iniciada após o diagnóstico em indivíduos com hipertireoidismo leve. Entretanto, na maioria dos casos, procura-se atingir um estado eutireoidiano primeiro para evitar a tireoidite associada à radiação que pode aumentar ainda mais os níveis de hormônio tireoidiano. Utiliza-se o iodeto de sódio radioativo (Na131I) por via oral, o qual se concentra na tireoide e causa dano extenso ao tecido. A ablação da glândula com redução dos níveis de hormônio tireoidiano ocorre em 6 a 18 semanas, podendo gerar um estado de eutireoidismo ou hipotireoidismo. Uma vez que esse último é alcançado, a reposição do hormônio tireoidiano é iniciada (DAVIES, 2020). O radioiodo não está associado ao risco aumentado de câncer, mas é conhecido por provocar ou piorar a oftalmopatia. Além disso, é contraindicado durante a gravidez, lactação e na presença de lesão suspeita ou confirmada de câncer de tireoide. Aproximadamente 20% dos pacientes tratados com 131I apresentam falha (MAIA, 2013).

Cirurgia: a tireoidectomia (parcial ou total) foi o tratamento clássico para DG e ainda é a terapia definitiva preferida em pacientes com bócio grande (> 80 g) e em pacientes com orbitopatia moderada a grave. Também é considerada a pacientes em que as tionamidas são inadequadas; quando há suspeita ou confirmação de malignidade na tireoide e em mulheres que planejam uma gravidez dentro de 6 meses. A tireoidectomia é evitada no primeiro trimestre da gravidez por causa dos efeitos teratogênicos e o aumento da perda fetal associada à anestesia. No terceiro trimestre, é evitada devido ao aumento do risco de trabalho de parto prematuro. Esse tratamento pode estar particularmente associado à hipocalcemia por lesão da paratireoide e lesão do nervo laríngeo. Idealmente, busca-se atingir um estado eutireoidiano no pré-operatório com uso de DAT e β-bloqueadores. A vitamina D e o cálcio também podem ser administradas para prevenir a hipocalcemia pós-operatória em pacientes com alto risco de lesão da paratireoide. Após a tireoidectomia, a reposição hormonal é iniciada no paciente para controlar o estado hipotireoidiano e os níveis séricos de TSH são medidos a cada 4 e 6 semanas no pós-operatório para ajustar a dosagem (DAVIES, 2020).

Oftalmopatia: o tratamento da oftalmopatia depende da fase e da gravidade da doença. A maioria dos pacientes requer apenas medidas conservadoras que visam a melhoria da qualidade do filme lacrimal e a manutenção da umidade do globo ocular. Todos os pacientes devem ser orientados a cessar o tabagismo, uma vez que, esse hábito piora a progressão e o tratamento da doença. Pacientes com doença ativa grave e com risco de comprometimento da visão podem se beneficiar da terapia de pulso com glicocorticoides administrados por via intravenosa, os quais geram efeitos colaterais menos intensos do que os administrados por via oral. A cirurgia de descompressão orbital durante a doença ativa é geralmente reservada para pacientes nos quais a neuropatia óptica compressiva está presente ou é iminente (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Dermatopatia: o tratamento do mixedema pré-tibial continua insatisfatório. A abordagem mais comum continua sendo a aplicação de cremes corticosteroides poderosos como a fluocinolona ou a mometasona; injeção direta de corticosteroides nas lesões (DAVIES, 2020).

Tratamentos futuros: o tratamento da DG não alterou substancialmente por muitos anos, mas diversas mudanças podem emergir em um futuro próximo. Uma variedade de novos tratamentos atualmente estão sendo testados. A maioria deles visa principalmente atuar sobre os autoantígenos da doença. Espera-se que, as terapêuticas futuras da DG provavelmente envolvam anticorpos

monoclonais ou pequenas moléculas que bloqueiam o TRAb ou seu o efeito estimulador (DAVIES, 2020).

CONCLUSÃO

A doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo. É um distúrbio autoimune de etiologia ainda não elucidada, mas certamente multifatorial e com evidências de predisposição genética. Devido a sua frequência e a possibilidade de gerar consequências graves é alvo de intensa investigação, a fim de compreender os mecanismos patogênicos e descobrir novas terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTALENA, L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nature Reviews Endocrinology, v. 9, n. 12, p. 724-734, Dez. 2013.

BOELAERT, K.; *et al*. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 95, n. 6, p. 2715-2726, Jun. 2010.

BRENT, G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation, v. 122, n. 9, p. 3035-3043, Sept. 2012.

DAVIES, T. F.; *et al*. Graves' disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 6, n. 1, p. 52, Dez. 2020.

KAHALY, G.J.; *et al*. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. European Thyroid Journal, v. 7, n. 4, p. 167-186, July. 2018.

MAIA, A.L.; *et al*. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 57, n. 3, p. 205-232, abr. 2013.

PRABHAKAR, B.S.; *et al*. Current perspective on the pathogenesis of graves' disease and ophthalmopathy. Endocrine Reviews, v. 24, n. 6, p. 802-835, Dez. 2003.

SMITH, T. J.; HEGEDÜS, L. Graves' Disease. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 16, p. 1552-1565, Oct. 2016.

WEETMAN, A. P. Graves' Disease. New England Journal of Medicine, v. 343, n. 17, p. 1236-1248, Oct. 2000.

DOENÇA DE GRAVES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A PRINCIPAL CAUSA DE HIPERTIREOIDISMO NO MUNDO

FILIAÇÃO

[1]Médico pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH) e residente de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH).
[2]Acadêmica de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH).

AUTORES

JOÃO PAULO PEREIRA MARTINS[1]
JULIANA AGUIAR CAVALCANTE DINIZ[2]
JULIANA DE ASSIS PIRES[2]
KARENN TAVARES KIEPPER[2]
MARIA CAROLINA GONÇALVES LANA[2]
NÁDYA RIBEIRO CORRÊA[2]
NATÁLIA ANDRADE LANNA[2]
TATIANA BORGES QUADROS[2]

Palavras-chave: *doença de Graves; hipertireoidismo; tireotoxicose.*

INTRODUÇÃO

A doença de Graves é uma condição de caráter autoimune que pode se apresentar com sinais e sintomas de tireotoxicose por hipertireoidismo, bócio, orbitopatia e, ocasionalmente, uma dermatopatia referida como mixedema pré-tibial ou localizado. Destas, o hipertireoidismo é a característica mais comum, afetando quase a totalidade dos pacientes (NEVES *et al.*, 2008).

Essa condição é responsável por 60 a 80% dos casos de hipertireoidismo no mundo, sendo tipicamente mais comum em mulheres, em uma proporção de aproximadamente 8:1 em relação aos homens. Sua apresentação ocorre em picos de incidência de 40 e 60 anos de idade, sendo que, no sexo masculino costuma ocorrer cerca de 5 anos mais tarde. Em indivíduos de etnia negra, a incidência dessa patologia é menor em comparação a caucasianos e asiáticos (MAIA *et al.*, 2013).

Vários mecanismos imunológicos são descritos no envolvimento da patogênese do hipertireoidismo de Graves e seus prováveis fatores de suscetibilidade incluem genética, ambiente e hábitos de vida. De forma geral, ocorre uma interação autoimune com receptores de hormônio estimulador da tireoide (TSH), localizados na membrana das células foliculares da glândula, ocasionando um aumento no estímulo à produção dos hormônios tireoideanos. A imunoglobulina envolvida neste processo é denominada anticorpo antirreceptor de TSH estimulante (TRAb) (NEVES *et al.*, 2008).

O objetivo desse estudo foi apresentar uma revisão integrativa sobre a doença de Graves, com enfoque na abordagem diagnóstica e nas medidas terapêuticas, de forma a facilitar o entendimento e a abordagem dessa condição na prática médica.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa realizada no período de janeiro a fevereiro de 2021, consultando documentos de associações e sociedades científicas nas plataformas *Pubmed, Scielo e Medline* com os descritores: Graves disease; hyperthyroidism. Desta busca foram encontrados 13 artigos, os quais passaram por critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: data de publicação nos últimos 20 anos (2000 a 2020); idiomas inglês, português e espanhol; disponibilizados na íntegra. Foram excluídos artigos que não abordavam diagnóstico ou tratamento da doença de Graves, resultando em 8 artigos.

Posteriormente se procedeu a leitura aprofundada para a coleta dos dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva em duas categorias temáticas: diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

A manifestação clínica clássica da doença de Graves é a chamada tríade de Merseburger, que consiste em tireotoxicose, oftalmopatia e bócio difuso. Outros sinais e sintomas menos frequentes incluem dermatopatia referida como mixedema pré-tibial ou localizado, quemose e lesão de córnea (MAIA *et al.*, 2013).

A maioria dos casos de tireotoxicose é causada por hipertireoidismo e, além da doença de Graves, existem outras patologias que levam a essa condição, como o bócio multinodular tóxico e o adenoma tóxico. Portanto, é essencial que se faça uma anamnese completa, a fim de descartar outros diagnósticos diferenciais, questionando sobre tempo de instalação do quadro, uso de medicações, realização recente de exame contrastado com iodo, gestação e histórico de alguma patologia da tireoide (ALMEIDA R. *et al.*, 2013).

Pacientes com hipertireoidismo manifesto tem como principais queixas os sintomas de ansiedade, labilidade emocional, insônia, fraqueza, tremor, palpitações, intolerância ao calor, sudorese excessiva, aumento da frequência de evacuações, polaciúria e nas mulheres oligomenorreia ou amenorreia, ginecomastia e disfunção erétil nos homens. Ademais, alguns pacientes também referem perda de peso, apesar de apetite normal ou mesmo aumentado, descontrole glicêmico e hipoglicemias naqueles que são diabéticos (MAIA *et al.*, 2013).

Ao exame físico, pode-se observar os sinais de hipertireoidismo e de hiperatividade simpática. A pele do paciente se encontra quente e úmida, sendo notório um tremor fino e sustentado de extremidades. Além disso, são comuns achados cardiovasculares, incluindo aumento da pressão arterial sistólica, taquicardia sinusal e, em alguns casos, descompensação de doença cardíaca prévia que pode resultar em fibrilação atrial e *angina pectoris*. Outro achado comum é o bócio difuso e simétrico que está presente em 97% dos casos (MAIA *et al.*, 2013).

Na Tabela 1, encontram-se listadas as manifestações mais comuns do hipertireoidismo e da doença de Graves.

Tabela 1. Manifestações de hipertireoidismo e doença de Graves.

Manifestações do hipertireoidismo	
Sintomas	**Sinais**
Hiperatividade, irritabilidade, alterações de humor	Taquicardia sinusal, fibrilação atrial
Insônia	Tremor fino, hipercinesia, hiperreflexia
Intolerância ao calor, hipersudorese	Eritema palmar, onicólise
Palpitações	Queda de cabelo
Fadiga, fraqueza	Fraqueza muscular
Dispneia	Insuficiência cardíaca congestiva de alto débito
Perda de peso e aumento do apetite (aumento de peso em 10% dos casos)	Coreia, paralisia periódica, psicose
Prurido	
Aumento do trânsito intestinal	
Sede, polaciúria	
Oligomenorreia ou amenorreia, perda de libido	
Manifestações da doença de Graves	
Bócio difuso	
Oftalmopatia	
Dermatopatia localizada	
Hiperplasia linfoide	
Acropatia tireóidea	

Fonte: Neves *et al.*, (2008).

Quanto às alterações oftalmológicas, a oftalmopatia infiltrativa está presente em até 40% dos casos e se manifesta por exoftalmia, retração palpebral, olhar fixo e com piscar frequente, edema periorbitário e, nos casos mais graves, quemose, ulceração e infecção de córnea e lesão do nervo óptico, como é demonstrado na Figura 1. É válido ressaltar que o tabagismo é importante fator de piora da oftalmopatia. Por conseguinte, afeta a resposta ao tratamento, devendo ser sempre desestimulado. Além disso, em menos de 10% dos casos, o acometimento oftalmológico é unilateral, devendo-se, portanto, considerar possíveis diagnósticos diferenciais e avaliar a realização de exames de imagem para afastar outras causas, como tumores (KHONG *et al.*, 2016).

Por se tratar de uma doença autoimune, é bem provável o achado de algum anticorpo em valores aumentados no organismo do indivíduo. Em 80% dos casos, há elevação dos anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), principal marcador de doença tireoidiana autoimune. Entretanto, uma vez que o diagnóstico da doença de Graves é clínico, a dosagem de anticorpos costuma ser realizada apenas em determinadas situações, como em casos de indivíduos eutireoidianos com oftalmopatia infiltrativa ou poucas manifestações clínicas e hipertireoidismo apático (forma comum em idosos). Além disso, gestantes com hipertireoidismo ou história prévia de doença de Graves

também requerem maior atenção, pois esse distúrbio pode levar à tireotoxicose neonatal, causada pela passagem de hormônios tireoidianos via transplacentária. Diante dessas situações, é dosado também o TRAb para determinar a etiologia do hipertireoidismo. Esse marcador apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 99% para a doença de Graves e, portanto, é característico desta patologia (MAIA *et al.*, 2013).

Figura 2. Oftalmopatia infiltrativa.

Fonte: Perez Moreiras *et al.*, (2003). **Legenda:** As imagens superiores mostram pacientes com alterações marcantes devido à orbitopatia da tireoide (estrabismo, exoftalmia, retração da pálpebra e redistribuição de gordura), sem sinais de atividade inflamatória. As imagens inferiores mostram dois pacientes com evidente atividade inflamatória (quemose, hiperemia palpebral-conjuntival, edema palpebral) além de apresentarem exoftalmia, retração e estrabismo.

Estudos tem demonstrado que o hipertireoidismo associado à doença de Graves pode cursar com alterações hematológicas autoimunes, como anemia autoimune, trombocitopenia imune e anemia perniciosa. Distúrbios do cálcio, levando a hipercalcemia e hipercalciúria também podem ser relacionados em decorrência da osteopatia por desmineralização óssea causada pela tireotoxicose (MAIA *et al.*, 2013).

Caso o paciente apresente um quadro de hipertireoidismo típico, a possibilidade de o mesmo possuir um nódulo tireoideano hiperfuncionante é bastante significativa. A cintilografia da tireoide é o exame de imagem de escolha para determinar o estado funcional de um nódulo. Vale ressaltar que, nesse contexto, tais nódulos costumam ser hipercaptantes e benignos, não sendo necessária a biópsia aspirativa com agulha fina (PAAF). Caso a cintilografia seja contraindicada, por exemplo em gestantes, a ultrassonografia com *Doppler* também pode auxiliar na diferenciação diagnóstica. Nesse contexto, o exame comumente apresentará um aumento do fluxo sanguíneo tireoideano (MAIA *et al.*, 2013).

Tratamento

Não há uma conduta terapêutica ideal para todos os pacientes, sendo necessário individualizar cada caso, de acordo com os riscos e benefícios. As opções de tratamento existentes se baseiam em dois eixos: controle dos sintomas e inibição da síntese hormonal pela tireoide, que pode ser alcançada com uso de drogas antitireoidianas, administração de iodo radioativo ou através de tireoidectomia (NEVES *et al.*, 2008).

Na escolha da modalidade terapêutica, aspectos clínicos e socioeconômicos deverão ser considerados, além da preferência do paciente e dos recursos disponíveis. É indispensável seguir em acompanhamento clínico associado à monitorização periódica das dosagens hormonais (ANDRADE *et al.*, 2001).

Para controle das manifestações adrenérgicas, beta-bloqueadores podem ser utilizados, desde que não haja contraindicação. Qualquer medicação dentro dessa classe apresenta bons resultados, mas em alguns casos, como na vigência de doenças pulmonares, é prudente optar por uma droga com ação seletiva. Pacientes idosos ou cardiopatas se beneficiam do alívio dos sintomas decorrentes da ação cardioestimuladora (ANDRADE *et al.*, 2001). O uso dessa medicação costuma ser iniciado precocemente para controle dos sintomas (MAIA; VAISMAN, 2006).

As drogas antitireoidianas (DAT) são representadas pela classe das tionamidas, sendo os fármacos propiltiouracil (PTU) e metimazol (MMI) os mais comumente prescritos. O mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese hormonal pelas células foliculares tireoidianas, primeiramente por meio da limitação da disponibilidade de iodo na glândula, interrompendo reações essenciais para a formação dos hormônios. Doses elevadas de PTU também atuam na redução da conversão periférica de T4 em T3, o que pode ser benéfico para um controle mais ágil do quadro. Há ainda uma possível atividade imunomoduladora relatada, no entanto, o mecanismo é controverso e pouco estabelecido (MAIA *et al.*, 2013).

As DATs podem ser utilizadas como manejo terapêutico isolado ou inicial, visando a obtenção de um estado eutireoideo para posteriormente realizar uma conduta definitiva. É bem indicada nos casos com alta possibilidade de remissão, risco cirúrgico aumentado ou cirurgia e radiação cervicais prévias. O uso das tionamidas é contraindicado em casos de contagem de neutrófilos abaixo de 500 mg/dl ou transaminases hepáticas acima de 5 vezes o limite superior de normalidade (MAIA; VAISMAN, 2006). Essas medicações estão associadas em menos de 1% dos casos à ocorrência de efeitos adversos potencialmente fatais como hepatite tóxica, agranulocitose e poliartrite grave. Entre os efeitos colaterais mais leves, estão o *rash* cutâneo, artralgia, urticária e prurido (ANDRADE *et al.*, 2001).

A escolha de qual fármaco utilizar é feita de acordo com a história clínica de cada paciente, as contraindicações para cada medicação e a experiência do médico (ANDRADE *et al.*, 2001). O MMI é, geralmente, a droga de primeira escolha. Seu uso no primeiro trimestre de gestação é contraindicado devido ao risco de efeitos teratogênicos e aplasia cútis congênita (MAIA *et al.*, 2013). Essa medicação apresenta como vantagem a possibilidade de dose única diária, devido ao longo período de ação. Além disso, os efeitos colaterais são mais relacionados às altas doses e são menos frequentes quando comparados ao uso de PTU (PEIXOTO *et al.*, 2005). Para pacientes com

hipertireoidismo e bócio leves, a dose inicial é cerca de 10 mg por dia. Em contrapartida, para aqueles casos graves e com bócio volumoso, a dose deverá ser mais alta, variando de 40 a 60 mg por dia. Em grande parte dos casos, o estado eutireoideo é atingido após cerca de 8 a 10 semanas de tratamento. Com a normalização, a medicação poderá ser mantida com dose de 5 a 10 mg por dia (MAIA *et al.*, 2013).

O PTU é o fármaco de escolha para pacientes no período de gestação, especialmente no primeiro trimestre ou lactação, apresentando menor risco para a vitalidade fetal e passagem reduzida pela barreira placentária. Ademais, é uma alternativa de tratamento medicamentoso para os pacientes que apresentam reação adversa ao uso de MMI. É indicado também em casos graves de hipertireoidismo e crise tireotóxica, visto que, em altas doses, inibe a conversão periférica de T4 em T3 (ANDRADE *et al.*, 2001). A dose inicial de PTU é 50 a 150 mg, administrado 3 vezes ao dia. Após atingido o eutireoidismo, a dose de manutenção é de 50 a 100 mg por dia. O ajuste das doses será feito a partir de acompanhamento periódico clínico e laboratorial, com dosagem periódica dos hormônios tireoidianos (NEVES *et al.*, 2008).

O radioiodo também é um dos tratamentos disponíveis para o hipertireoidismo de Graves e apresenta como vantagens: baixo valor econômico, alta segurança e menores taxas de complicações em relação à cirurgia. Além disso, é considerada uma opção terapêutica definitiva (MAIA; VAISMAN, 2006). O uso da terapia com radioiodo é uma alternativa a pacientes que tem contraindicações ao uso de DAT e para aqueles que obtiveram recorrência da doença (MAIA *et al.*, 2013).

Pacientes com sintomas moderados à graves, idosos ou pacientes que apresentam comorbidades associadas podem se beneficiar de tratamento inicial com DAT e betabloqueadores para restabelecer a função tireoidiana antes do tratamento com radioiodo. Já os pacientes com hipertireoidismo leve em controlado, não necessitam dessa abordagem terapêutica inicial e o radioiodo pode ser realizado logo após a definição diagnóstica (MAIA; VAISMAN, 2006).

A terapia com radioiodo não deve ser utilizada em grávidas e durante o período de lactação e em mulheres com planos de gestação nos próximos 6 meses. Sendo assim, faz parte da propedêutica inicial, a exclusão de gravidez para todas as mulheres em idade fértil, antes da administração da dose. O tratamento também é proscrito quando há existência de lesão suspeita ou confirmada de neoplasia maligna da tireoide (MAIA; VAISMAN, 2006; ANDRADE *et al.*, 2001).

O iodo é administrado por meio de cápsula ou solução oral de iodo-131, que é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e se concentra no tecido tireoidiano, induzindo extensa resposta inflamatória local, que resulta na destruição da tireoide em aproximadamente 6 a 18 semanas com posterior fibrose da glândula. Cerca de 10% a 20% dos casos falham no primeiro tratamento e requerem uma segunda dose. Esses pacientes geralmente têm hipertireoidismo mais grave, bócio volumoso, captação de iodo elevada em 24 horas e níveis de T3 muito elevados (ANDRADE *et al.*, 2001; MAIA; VAISMAN, 2006).

Por fim, a tireoidectomia é também considerada um método terapêutico definitivo, podendo ser total, parcial ou subtotal. A possibilidade de recidiva da doença ao manter algum tecido glandular varia de 5% a 20%, enquanto o risco de recorrência é praticamente zero na tireoidectomia total (ANDRADE *et al.*, 2001; MAIA; VAISMAN, 2006). A terapêutica cirúrgica é indicada

principalmente em pacientes com bócio volumoso que possuem sintomas compressivos, em pacientes com oftalmopatia moderada à grave, gestantes que não alcançam controle com DAT, pacientes com alergias ou baixa adesão à terapia com DAT e que rejeitam o tratamento com radioiodo. A tireoidectomia também deve ser considerada se houver presença de massa suspeita ou comprovadamente maligna associada (MAIA; VAISMAN, 2006).

Previamente à cirurgia deve ser considerada a administração de DAT ou betabloqueador para a estabilização da função tireoidiana e diminuição do risco de crise tireotóxica, que pode ser estimulada pelo estresse cirúrgico, anestesia ou manipulação da glândula. No cuidado pós-cirúrgico é necessário monitorar os níveis séricos de cálcio, sinais e sintomas sugestivos de hipocalcemia como parestesias e câimbras. Além da hipocalcemia, outras possíveis complicações da tireoidectomia incluem a paralisia do nervo laríngeo recorrente, o hipotireoidismo e o hipoparatireoidismo (ANDRADE *et al.*, 2001). A maior vantagem do tratamento cirúrgico é o rápido controle da disfunção hormonal e a consequente melhora dos sintomas decorrentes do excesso de hormônios tireoidianos (MAIA *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

O hipertireoidismo de Graves é uma desordem autoimune que acarreta consideráveis repercussões no bem-estar de seus portadores. Uma abordagem diagnóstica precoce e efetiva, associada à implementação de medidas terapêuticas adequadas propicia melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos e reduz o risco de complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R.F.; *et al*. Plasmaferese pré-tireoidectomia em paciente com tireotoxicose e hepatotoxicidade por propiltiouracil: relato de caso. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 57, n. 4, p. 322-326, mar. 2013.

ANDRADE, V.A.; *et al*. Tratamento do hipertireoidismo na doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 45, n. 6, p. 609-618, out. 2001.

KHONG, J.J.; *et al*. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian thyroid-associated orbito pathy research Study. J Clin Endocrinol Metab, v. 101, n. 7, p. 2711-2710, Mar. 2016.

MAIA, A.L.; VAISMAN, M. Hipertireoidismo. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-14, Jun. 2006. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hipertireoidismo.pdf. Acesso em: 25 de janeiro de 2021.

MAIA, A.L.; *et al*. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 57, n. 3, p. 205-232, mar. 2013.

NEVES, C.; *et al*. Doença de Graves. Arq Med, v. 22, n. 4/5, p. 137-146, mai. 2008.

PEIXOTO, M.C.; *et al*. Avaliação do tratamento clínico da doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 4, n. 3, p. 410-419, jun. 2005.

PEREZ MOREIRAS, J.V.; *et al*. Orbitopatíatiroidea: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Arch Soc Esp Oftalmol, v. 78, n. 8, p. 407-431, ago. 2003.

DOENÇA DE GRAVES: EPIDEMIOLOGIA, PATOGÊNESE, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

FILIAÇÃO

[1]Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
[2]Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)
[3]Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)
[4]Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

AUTORES

IGOR SILVA MATIAS[1]
AALEC RINHEL[1]
ANDREI BILIATO COLMANETTI[1]
AMANDA PITA OLIVEIRA[1]
FILIPE ABRÃO BORGES SALOMÃO[1]
GUILHERME ASSIS XAVIER[1]
LÍVIA DOS SANTOS SOUZA[1]
MARCELA MAMEDE ELIAS[1]
MATEUS NASCIMENTO BARBOSA BARROS[1]
MURILO PITA OLIVEIRA[1]
PAULA CRISTINA SANTOS SOARES[1]
THALES MILHORIM DA SILVA[1]
ANA THERESA SIMÕES ROSA BORGES[2]
MARIA LUIZA COSTA SANTOS[2]
SOPHIA MOURÃO GONTIJO DE CASTRO[2]
MARIANE DA MATA MORATO MENDES[3]
EDUARDA PAULA MARKUS XAVIER[4]

Palavras-chave: *doença de Graves; hipertireoidismo;doença de Basedow.*

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG), também conhecida como doença de Basedow, foi descrita pela primeira vez por Robert Graves em 1835 (WÉMEAU *et al.*, 2018). Trata-se de uma doença autoimune que gera uma produção exagerada de hormônios pela glândula tireoide, devido à ação de autoanticorpos estimuladores em receptores das células foliculares da glândula. Os hormônios tireoidianos agem em diversos sistemas do corpo humano e, por isso, as manifestações clínicas da doença são diversas, como presença de hipertireoidismo, bócio, oftalmopatia e, ocasionalmente, dermopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial (ANTONELLI *et al.*, 2020).

A DG é a principal causa de hipertireoidismo em países desenvolvidos, sendo responsável por 60 a 80% dos casos. A predisposição genética é responsável por 79% do risco para DG, enquanto fatores ambientais por 21%. Cerca de 70% dos genes associados aos distúrbios autoimunes da tireoide (AITD) estão implicados na função das células T. Dentre os fatores endógenos da DG, os estrogênios, a inativação do X e o microquimerismo são importantes. Dentre os fatores de risco

ambientais, o tabagismo, excesso de iodo, deficiência de selênio e vitamina D e a exposição ocupacional ao agente laranja tem sido associados à DG.

A doença de Graves apresenta uma incidência anual de 20 a 50 casos por 100.000 pessoas. Os picos de incidência são entre 30 e 50 anos, mas pode afetar qualquer idade. O risco ao longo da vida é de 3% para mulheres e 0,5% para homens. As variações em longo prazo decorrentes da ingestão de iodo não influenciam no risco de doença, mas a reposição rápida pode aumentar temporariamente a incidência. Dos 1.572 pacientes com hipertireoidismo na França, em um estudo publicado em 2016, cerca de 73,3% tinham doença de Graves e 85% eram do sexo feminino. Um aumento no risco de câncer de tireoide em pacientes com Graves foi observado em muitos estudos, particularmente quando os pacientes apresentavam nódulos na tireoide. Ademais, a variante de células altas do câncer papilar de tireoide foi significativamente mais comum em pacientes com Graves (ANTONELLI *et al.*, 2020).

A incidência anual de oftalmopatia associada à doença de Graves é de 16 casos por 100.000 mulheres e 3 casos por 100.000 homens e é mais comum em brancos do que em asiáticos. A oftalmopatia grave tem maior probabilidade de se desenvolver em idosos do que em pessoas jovens. A imagem orbital revela anormalidades sutis em 70% dos pacientes com DG. Em centros especializados, as consequências clínicas oftalmológicas são detectadas em até 50% dos pacientes com DG e ameaçam a visão em decorrência de ruptura da córnea ou neuropatia óptica em 3 a 5% desses pacientes. O hipertireoidismo e a oftalmopatia geralmente ocorrem dentro de um ano de intervalo, mas podem ser separados por décadas. Em 10% das pessoas com oftalmopatia, os níveis dos hormônios tireoidianos permanecem normais ou o hipotireoidismo autoimune se desenvolve (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa narrativa, realizada em janeiro de 2021, tendo a busca de referencial na base de dados *U. S. National Library of Medicine (PubMed)*. Foram utilizados os descritores: *Graves disease; basedow disease; hyperthyroidism.* Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2008 a 2020; que abordavam a temática proposta; estudos do tipo revisão, revisão sistemática e metanálise 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. A busca resultou em 775 artigos, dos quais após os critérios de seleção totalizou em 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: etiopatogênese, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Etiopatogênese e fisiopatologia

A etiopatogênese da doença de Graves ainda não é bem esclarecida e a desordem é considerada uma doença multifatorial, ou seja, existem determinantes causais genéticos e

ambientais que induzem o surgimento dos autoanticorpos. Evidências sugerem a associação tanto de polimorfismos genéticos em vários genes, como *HLA-DR*, *CTLA-4*, *CD45*, *PTPN22* e *TSH-R*, quanto de diversos fatores ambientais como: estresse, gestação, tabagismo, deficiência de selênio, medicamentos (amiodarona, irradiação ionizante), infecções por *Yersinia enterocolitica* e *Borrelia burgdorferi*, processos alérgicos e reconstituição imunológica com o desenvolvimento da doença (WÉMEAU *et al.*, 2018).

Para que se compreenda a patogênese da doença é preciso considerar que, em um estado de normalidade, o sistema imunológico é capaz de diferenciar o próprio do não próprio, o que o faz reagir a antígenos estranhos e tolerar autoantígenos. O processo de tolerância ao próprio, depende de vários mecanismos e ocorre a partir da exposição dos linfócitos aos autoantígenos, seguida pela inativação ou eliminação do linfócito autorreativo. Na tolerância central, a exposição de linfócitos em desenvolvimento aos antígenos próprios se dá nos órgãos linfoides geradores, como o timo e a medula óssea. Na tolerância periférica, os linfócitos maduros são expostos à antígenos próprios nos órgãos linfoides periféricos (STOLP *et al.*, 2019).

Na DG, inicialmente os linfócitos T autorreativos a antígenos do receptor de hormônio tireotrófico (TSH) escapam dos mecanismos de tolerância central e periférico, tornando-se ativados quando seus receptores interagem com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II de células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, monócitos e células B. O papel das células epiteliais tireoidianas na patogênese da doença, por sua vez, ainda não é completamente esclarecido, mas acredita-se que elas sejam capazes de funcionar como células apresentadoras de antígenos durante o processo, pois passam a expressar moléculas de MHC classe II. Provavelmente devido à produção de interferon-γ pelas células da imunidade após a infiltração glandular. Logo, as evidências científicas atuais trazem o papel do epitélio da glândula como secundário aos demais fatores na fisiopatologia da doença de Graves (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Os linfócitos B dependem da ligação de seus receptores aos antígenos e do CD40 presente na superfície ao CD40 ligante (CD40L) dos linfócitos T para que ocorra seu desenvolvimento em plasmócitos secretores de anticorpos. Na doença de Graves, os linfócitos B intratireoidianos parecem ser a principal fonte de anticorpos antirreceptor de hormônio tireotrófico (anti-rTSH), mas linfócitos B na circulação também podem secretar os autoanticorpos. A autoimunidade da doença também pode ser estendida para outros antígenos tireoidianos, como a tireoglobulina (Tg) e a peroxidase tireóidea (TPO), assim, anticorpos dirigidos a essas proteínas também podem ser encontrados nos pacientes acometidos (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Essas imunoglobulinas podem ter duas ações sobre os receptores de TSH: ativadora ou bloqueadora. Na maior parte das vezes, essas moléculas simulam o efeito do hormônio hipofisário e são chamadas de imunoglobulinas estimulantes da tireoide (TSI), levando à síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, gerando um quadro de hipertireoidismo. No entanto, os autoanticorpos também podem ter efeito bloqueador sobre os receptores e levar ao hipotiroidismo. Existem pacientes que possuem anticorpos estimulantes e bloqueadores do receptor, sendo a apresentação clínica determinada pelo balanço entre os dois tipos (WÉMEAU *et al*., 2018).

A patogênese da oftalmopatia de Graves é semelhante à imunopatogênese do hipertireoidismo, envolvendo infiltração linfocitária. Permanece incerto o que provoca essa invasão,

mas o compartilhamento de antígenos entre os componentes orbiculares e a glândula tireoide, além de receptores de TSH, parecem estar envolvidos. Os fibroblastos são primariamente afetados no processo extra-tireoide da Doença de Graves. Esses fibroblastos presentes na órbita na DG são heterogêneos e, quando ativados por citocinas, produzem mediadores inflamatórios e ácido hialurônico. Fibroblastos que exibem CD34, CXCR4 e colágeno 1 são aparentemente derivados de fibrócitos circulantes, que são células progenitoras de linhagem de monócitos com características inflamatórias (FERNANDO *et al*., 2012).

Os fibroblastos expressam proteínas que anteriormente se acreditava serem exclusivas da tireoide, incluem receptores de TSH, tireoglobulina e tiroperoxidase. Além disso, fibrócitos são apresentadores eficientes de antígenos para as células T. Quando ativados por tirotrofina ou imunoglobulinas estimulantes da tireoide, os fibrócitos liberam citocinas implicadas na DG. A interação entre linfócitos T e fibroblastos resulta na ativação tecidual e indução de genes participantes na inflamação e remodelamento tecidual, eventos mediados por diversas citocinas, incluindo IL1-β, IL6 e ligante do CD40 (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Os fibrócitos também podem se diferenciar em adipócitos ou miofibroblastos e, portanto, podem contribuir para a remodelação do tecido na oftalmopatia. A gordura orbicular e a musculatura extrínseca do olho passam por um processo de expansão, devido a adipogênese e o acúmulo de hialuronano. Inicialmente, os músculos extrínsecos dos olhos permanecem com a estrutura de suas fibras intacta, mas largamente espaçadas entre si. Em estágios mais avançados da doença esses músculos podem sofrer fibrose, resultando em restrição dos movimentos dos olhos (LACHETA *et al.*, 2019).

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da DG estão relacionados ao aumento dos hormônios tireoidianos e com o próprio processo autoimune da doença. Dessa forma, a apresentação mais comum está relacionada à tireotoxicose, bócio difuso, oftalmopatia e, menos frequentemente, a dermopatia infiltrativa.

Muitos dos sintomas do hipertireoidismo podem ser deduzidos a partir da ação normal dos hormônios tireoidianos no metabolismo. Sendo assim, os sintomas referidos mais comuns são: perda de peso, fadiga, intolerância ao calor, tremor e palpitações (SMITH; HEGEDÜS, 2016). Outros sintomas que podem se manifestar são nervosismo, irritabilidade, sudorese, dispneia e diarreia. Algumas mulheres podem apresentar ciclos menstruais irregulares, diminuição da libido e nos homens, disfunção erétil. O bócio difuso pode estar presente em alguns casos. Em locais com deficiência de iodo, o bócio nodular também pode estar presente (ANTONELLI *et al*., 2020; MENCONI *et al.*, 2014).

Essas manifestações clínicas variam também conforme a idade. Pacientes idosos com doença de Graves são menos afetados pelo aumento dos hormônios tireoidianos e possuem, portanto, sintomas menos evidentes, tendo o chamado hipertireoidismo apático. No entanto, são mais propensos às complicações cardíacas como a fibrilação atrial, sendo mais incidente em pacientes com mais de 61 anos de idade (ANTONELLI *et al.*, 2020).

A oftalmopatia de Graves pode levar à proptose, ou seja, protrusão do globo ocular, além de lacrimejamento excessivo e edema periorbital e está presente em 30 a 50% dos indivíduos com DG (ANTONELLI *et al.*, 2020). A oftalmopatia é considerada uma das manifestações clínicas mais incapacitantes dessa doença, devido às limitações funcionais que podem ocorrer e às mudanças na aparência física do paciente, com grande impacto em sua qualidade de vida. Outros sintomas comuns são sensação de corpo estranho ou areia nos olhos, dor ou pressão retro-ocular, diplopia em vários níveis, visão borrada e, nos casos mais severos que cursam com compressão do nervo óptico, pode haver diminuição e até perda de visão (ANTONELLI *et al.*, 2020; MENCONI *et al.*, 2014). Tais sintomas podem ocorrer isoladamente ou associados, sendo que a maioria dos pacientes apresenta apenas sintomas leves, enquanto somente 3 a 5% dos pacientes costumam manifestar sintomatologia mais grave (EHLERS *et al.*, 2019).

Geralmente, a oftalmopatia e o hipertireoidismo se apresentam quase que simultaneamente, com diferença de no máximo 6 a 12 meses entre estas manifestações. Em aproximadamente 5% dos casos, a oftalmopatia pode estar associada à tireoidite autoimune e, mais raramente, ocorrer de forma isolada. A proptose pode ser simétrica ou assimétrica e seu grau depende de fatores como a profundidade da órbita, o grau do ingurgitamento venoso e do aumento dos músculos, fibras e gordura retro-orbitária (MENCONI *et al.*, 2014).

As mulheres que possuem DG apresentam o dobro de chance de desenvolverem oftalmopatia em comparação aos homens. No entanto, o risco de os homens desenvolverem a forma grave da oftalmopatia é maior quando comparado às mulheres. O tabagismo é o maior fator de risco para a manifestação de oftalmopatia em pacientes com doença de Graves (EHLERS *et al.*, 2019).

Outra possível manifestação clínica é a chamada dermopatia de Graves. Essa rara manifestação, também conhecida como dermopatia infiltrativa tiroideia, caracteriza-se pela infiltração da pele, levando ao edema e ao endurecimento seroso, fatores que fazem com que a pele fique com aspecto de casca de laranja. Ocorre principalmente na parte inferior da tíbia (mixedema pré-tibial) e pode se estender até o dorso dos pés. Representa cerca de 1 a 5% dos casos e geralmente apresenta-se em pacientes com complicações oftalmológicas. Em casos avançados pode acometer partes superiores do corpo como: face, pescoço, costas, peito e orelhas. O baqueteamento e espessamento da pele dos dedos das mãos e pés (acropatia) é uma condição rara e manifesta-se exclusivamente com a dermatopatia (ANTONELLI *et al.*, 2020).

Uma complicação rara da DG, embora grave e potencialmente fatal é a crise tireotóxica ou tempestade tireoidiana. Ela dá exacerbação abrupta da tireotoxicose. Em cerca de 70% dos casos, a causa parece ter relação com a descontinuação do uso de fármacos antitireoidianos, seguido por alguma infecção. Cirurgias, trauma, estresse e gravidez são outros fatores que também podem precipitar essa condição (DE LEO *et al.*, 2016). As manifestações clínicas incluem: febre alta, taquicardia, tremor, desidratação, dor abdominal, icterícia, alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), alterações neuropsiquiátricas (agitação, psicose, delírio, coma), insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (BARTALENA, 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico da DG reúne um conjunto de características clínicas e alterações laboratoriais típicas. A suspeita clínica advém da presença de sintomas de tireotoxicose (pele quente e úmida, sudorese, taquipsiquismo, perda de peso, fadiga, hiperdefecação, tremor fino de extremidades, retração palpebral, taquicardia, hipertensão sistólica) e sintomas extratireoidianos (dermatopatia pré-tibial, oftalmopatia, acropatia e bócio difuso simétrico). No entanto, existem pacientes que terão diagnóstico duvidoso por não apresentarem hipertireoidismo óbvio ou pelo fato de serem idosos, cujo sinais e sintomas se apresentam de forma atípica, com ausência de sinais simpaticomiméticos (hipertireoidismo apatético ou apático). Nesses casos, o diagnóstico precisa ser diferenciado de outras possíveis causas de tireotoxicose, tais como adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico (BARTALENA, 2013).

Os testes laboratoriais, neste caso, servem para confirmação diagnóstica ou exclusão de diagnósticos diferenciais como as tireoidites. De acordo com as diretrizes da ATA (*American Thyroid Association*) e AACE (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos), a pedra angular da análise laboratorial é a medição de níveis séricos de TSH e T4 livre, servindo como avaliação da função tireoidiana. No hipertireoidismo, o TSH se encontra suprimido e os níveis de T4 elevados. Achado de TSH baixo com T4 livre normal indica hipertireoidismo subclínico, o que abre necessidade da dosagem de T3 para confirmação do quadro (MENCONI *et al.*, 2014).

Em casos duvidosos, uma opção são os exames de imagem. O mais utilizado é a cintilografia tireoidiana ou captação de iodo radioativo (*Radioiudine Uptake* – RAIU), que tem como base a captação de isótopos radiomarcados de iodo (principalmente o ^{131}I e o ^{123}I) pelas células foliculares da glândula, evidenciando hiperfunção da tireoide e tem como principal utilidade, a diferenciação da tireotoxicose das tireoidites subagudas. A ultrassonografia com *Doppler* também pode ser útil, evidenciando padrão hipoecoico pela infiltração linfocítica, redução do conteúdo coloide e aumento de vascularização (SMITH; HEGEDUS, 2016).

Para situações em que a medição da captação de iodo radioativo não está disponível ou é contraindicada (como no caso de gestantes) e o paciente não apresenta manifestações extratireoidianas, é sugerida a análise dos níveis séricos de TRAb (anticorpos antirreceptor de TSH), um exame de alta sensibilidade e especificidade para DG. Pode-se também dosar o anti-TPO que se encontra elevado em até 80% dos casos de DG, porém trata-se de um anticorpo pouco específico como marcador de autoimunidade tireoidiana, comum também em outras tireoidites (Hashimoto) (BARTALENA, 2013).

Achados bioquímicos que podem acompanhar a DG são: leucopenia, hipercalcemia e hipercalciúria (nos casos de osteopatia importante), hiperbilirrubinemia com aumento das transaminases, FA e GGT (em casos graves com acometimento hepático) e anemia normocítica normocrômica (SMITH; HEGEDUS, 2016).

Tratamento

A remissão espontânea da doença ocorre em uma pequena proporção de pacientes, porém não há dados em relação a sua duração. Entre as opções disponíveis estão a terapia medicamentosa,

a radioiodoterapia e a tireoidectomia. O hipotireoidismo causado por terapia ablativa, seja por iodo radioativo ou tireoidectomia cirúrgica, necessita de reposição hormonal vitalícia. A preferência do paciente, após orientação adequada, desempenha papel crítico na escolha do tratamento (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Na terapia medicamentosa, o uso de beta-bloqueadores é importante no manejo inicial da doença. Drogas como o propranolol, atenolol e metoprolol ajudam a amenizar sintomas como palpitações, tremores, ansiedade e sensibilidade ao calor. Para pacientes com asma, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e fenômeno de Raynaud é recomendado o uso de bloqueadores de canal de cálcio como alternativa aos beta-bloqueadores (BURCH; COOPER, 2015).

Em casos sem complicações, o uso de drogas antitireoidianas é o tratamento de primeira linha na Europa, e vêm crescendo frente à radioiodoterapia na América do Norte. Dentro dessa classe estão as tionamidas como o metimazol e propiltiouracil. Trata-se de inibidores da tireoide peroxidase que, ao bloquearem a síntese de hormônios tireoidianos, diminuem a tireotoxicose. O propiltiouracil também bloqueia a desiodação extratireoidiana da tiroxina. O metimazol é a droga de escolha por apresentar menor taxa de efeitos colaterais. A remissão durável (eutireoidismo por pelo menos 12 meses após 1 a 2 anos de tratamento) ocorre em 40 a 50% dos pacientes. Especialistas recomendam o monitoramento da função hepática e da contagem leucocitária durante a terapia, embora não haja consenso. Para indivíduos fumantes, a terapia medicamentosa apresenta eficácia reduzida. Cerca de 10 a 20% dos pacientes desenvolvem hipotireoidismo autoimune em virtude do tratamento em longo prazo (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

A dose inicial de metimazol é de 10 a 30 mg, uma vez ao dia, dependendo da severidade do hipertireoidismo. O propiltiouracil é dado na dose de 100 mg a cada 8 horas. As doses iniciais podem ser gradualmente diminuídas conforme os sinais e sintomas. A dose recomendada para a manutenção é de 2,5 a 10 mg para metimazol e de 50 a 100 mg para propiltiouracil. Deve-se realizar a monitorização das funções tireoidianas, baseado nos níveis de T3 e T4 livres, após 3 a 4 semanas do início do tratamento (KAHALY *et al*., 2018).

Erupções cutâneas pruriginosas e artralgias ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes em uso de metimazol. Esses pacientes podem recorrer ao propiltiouracil, porém 30 a 50% irão apresentar reação semelhante. Efeitos adversos mais graves incluem agranulocitose, hepatotoxicidade e vasculite anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) positiva. Os potenciais efeitos adversos devem ser discutidos com o paciente antes do início do tratamento. Estudos realizados no Japão sinalizam que pacientes alérgicos às drogas antitireoidianas podem se beneficiar da terapia com o iodeto de potássio (BURCH; COOPER, 2015).

A agência europeia recomenda terapia anticoagulante com warfarina ou anticoagulantes orais diretos para todos os pacientes com fibrilação atrial. Indivíduos com hipertireoidismo de Graves subclínico possuem risco aumentado para doenças coronarianas, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e fraturas. Portanto, pacientes acima de 65 anos que apresentem TSH entre 0,1 e 0,39 mIU/l e menores de 65 anos com TSH < 0,1 mIU/ devem ser tratados, sendo que as drogas antitireoidianas são a primeira escolha (KAHALY *et al*., 2018).

Alguns pacientes podem desenvolver a chamada crise tireotóxica ou tempestade tireoidiana. Para esse caso, preconiza-se abordagem ampla com uso de drogas antitireoidianas, glicocorticoides,

beta-bloqueadores, reposição volêmica, suporte nutricional, cuidado respiratório e monitoramento em unidade intensiva (KAHALY *et al.*, 2018).

Durante a gravidez, é recomendado o uso da menor dose eficaz possível, capaz de manter a função tireoidiana em seu limite superior, buscando evitar o hipotireoidismo fetal. Recomenda-se o uso de propiltiouracil no primeiro trimestre e metimazol no restante da gestação. Ambas as medicações são associadas a defeitos congênitos, porém se utilizadas da forma descrita, o risco de malformações graves é reduzido. A função tireoidiana deve ser monitorada mensalmente. Durante a amamentação, preconiza-se o uso de metimazol, uma vez que, não afeta o bebê nas doses sugeridas (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

A radioiodoterapia consiste no uso de iodo radioativo que, após ser incorporado ao hormônio tireoidiano, passa a liberar partículas beta que causam danos ionizantes às células foliculares da tireoide. A maioria dos pacientes já apresenta quadro de hipotireoidismo após 2 a 3 meses de uma única administração de rádio iodo (12 a 15 mCi). Cerca de 5 a 15% dos pacientes necessitam de segunda administração. É contraindicada em mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Alguns cuidados como dormir sozinho e permanecer à uma distância mínima de outros indivíduos, por alguns dias após a radioiodoterapia, são necessários (BURCH; COOPER, 2015).

A terapia com iodo radioativo oferece alívio sintomático dentro de semanas. É recomendado a suspensão dos medicamentos antitireoidianos de 3 a 7 dias antes e depois do procedimento. Esse método é conhecido por provocar ou piorar oftalmopatias, além da necessidade de monitoramento constante da função tireoidiana, uma vez que, o desenvolvimento de hipotireoidismo é possível, condição essa que deve ser imediatamente tratada (SMITH; HEGEDÜS, 2016). Dor tireoidiana, sudorese e sialoadenite podem se apresentar como efeitos adversos da terapia com iodo radioativo. Não há evidências da relação do método com o desenvolvimento de câncer (KAHALY *et al.*, 2018).

Para serem submetidos ao tratamento cirúrgico com tireoidectomia, os pacientes devem estar com níveis hormonais normais, a fim de reduzir complicações. Os riscos de hipotireoidismo e hipertireoidismo recorrentes estão inversamente relacionados ao tecido residual. O tratamento com iodeto orgânico, uma semana antes do procedimento diminui o fluxo sanguíneo da tireoide, mas não interfere no risco cirúrgico (SMITH; HEGEDÜS, 2016). São indicados para cirurgia pacientes com bócios largos e sintomas compressivos; que apresentam nódulo tireoidiano suspeito ou hiperparatireoidismo concomitante (BURCH; COOPER, 2015).

As vantagens do procedimento incluem: a não exposição à radiação, rápido controle do hipertireoidismo e não agravamento de oftalmopatias de Graves. Entretanto, é de alto custo, requer hospitalização e anestesia, a cicatriz cirúrgica é permanente e pode haver complicações além do próprio risco cirúrgico. Caso seja o procedimento de escolha, a tireoidectomia total é recomendada, uma vez que, o risco é o mesmo da tireoidectomia subtotal, porém com menores chances de hipertireoidismo recorrente. Hipoparatireoidismo, paralisia de nervo laríngeo, hemorragia e infecções são complicações possíveis. Caso o indivíduo apresente deficiência de vitamina D, tal condição deve ser tratada antes da cirurgia, evitando-se a hipocalemia pós-operatória (KAHALY *et al.*, 2018).

Tratamento para condições extratireoidianas como as oftalmopatias, observa-se que para a maioria dos pacientes exige apenas medidas conservadoras (manutenção da umidade da superfície

ocular). Em casos graves, o uso de glicocorticoides intravenosos apresentam melhor perfil de efeitos colaterais quando comparados aos administrados por via oral. A combinação de glicocorticoides e radioterapia apresenta melhor resultado do que terapias isoladas. Especialistas destacam que o uso desses medicamentos ameniza sintomas inflamatórios, mas não interfere no curso da doença. A cirurgia de descompressão orbital é indicada para pacientes com a superfície ocular gravemente acometida, que desenvolveram ou estão na iminência de neuropatia óptica compressiva. O método cirúrgico a ser utilizado depende do objetivo e das habilidades do cirurgião. Pacientes com diplopia devem se submeter à cirurgia de estrabismo após descompressão. Abordagem cirúrgica por razões estéticas também podem ser realizadas a depender do caso. Importante salientar a relação entre a terapia com iodo radioativo e o agravamento das oftalmopatias (KAHALY *et al*., 2018).

Em relação às dermopatias, geralmente os glicocorticoides são ineficazes. Estudos demonstram melhora significativa após o uso de rituximabe, sugerindo que a depleção de células B pode beneficiar os pacientes acometidos. Entretanto, trata-se de experimentos e não há confirmação por parte das agências especializadas. Não há terapia para a acropatia (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

Indivíduos com idade avançada que apresentam fibrilação atrial, insuficiência cardíaca ou sintomas cardíacos isquêmicos desencadeados pelo hipertireoidismo, devem realizar terapia definitiva, usualmente através da radioiodoterapia. Aqueles com DG leve ou moderada, realiza-se tratamento similar ao de pacientes mais jovens, atentando-se a maior chance de agranulocitose nessa população (KAHALY *et al*., 2018).

O tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes é menos eficaz quando comparado aos adultos. A taxa de remissão da doença por dois ou mais anos não ultrapassa 25%, sendo necessário terapia em longo prazo. Outro ponto a destacar é a maior prevalência de efeitos adversos, dessa forma, o uso de propiltiouracil não é recomendado, devido a sua hepatotoxicidade. Caso a criança desenvolva efeitos adversos, a tireoidectomia total é recomendada. Tanto episódios de hipertireoidismo quanto de hipotireoidismo afetarão o desenvolvimento educacional dos pacientes mais novos, fator que deve ser levado em consideração frente às decisões (KAHALY *et al*., 2018).

Conforme o conhecimento acerca da DG aumenta, maior é o desenvolvimento de drogas específicas para tal patologia em terapias futuras. Atualmente, agentes capazes de interferir na rede de citocinas, utilizados na artrite reumatoide e que bloqueiam a tireotropina e IGF1R, mostram-se promissores. O hipertireoidismo de Graves é uma condição ideal para uma terapia antígeno específica, a fim de evitar imunossupressão geral desnecessária e drogas tóxicas (SMITH; HEGEDÜS, 2016).

CONCLUSÃO

A abordagem da doença de Graves possui grande relevância no processo de formação médica e no exercício da medicina, por se tratar de uma condição com significativa incidência e com ampla manifestação clínica. Sua etiopatogênese aponta, baseada em evidências, para uma doença autoimune e multifatorial com forte relação com causas genéticas. No entanto, o estresse, tabagismo, a má alimentação e a exposição do paciente à agentes nocivos mostram-se potencialmente relevantes no seu desenvolvimento. Principalmente quando contextualizados ao

cenário atual, em que muito se discute as condições de trabalho, promoção de saúde e estímulo de hábitos saudáveis como prevenção primária.

O tratamento da doença de Graves baseia-se no uso de drogas antitireoidianas, radioterapia ou tireoidectomia. A melhor conduta dependerá das condições clínicas e da preferência do paciente. Como cada modalidade terapêutica possui suas limitações e efeitos adversos, é primordial que os médicos tenham conhecimento sobre as vantagens e desvantagens de cada tratamento, a fim de melhor orientarem seus pacientes. É importante destacar que não existe tratamento perfeito para a doença de Graves, logo, a menos que um tratamento possua forte indicação com base no quadro clínico apresentado, a preferência do paciente é primordial na escolha terapêutica.

A realização de maiores estudos, trabalhos científicos e publicações relacionados à Doença de Graves são extremamente importantes e necessárias, a fim de enriquecer ainda mais a literatura, trazer maior conhecimento sobre suas causas, a fisiopatologia e possibilitar o desenvolvimento de tratamentos inovadores, mais eficazes e acessíveis à comunidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONELLI, A.; *et al*. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 34, n. 1, p. 101387, Jan. 2020.

BARTALENA, L. Graves' Disease: Complications. In: Endotext [Internet]. Fev. 2018.

BARTALENA, L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. Nature Reviews Endocrinology, v. 9, n. 12, p. 724-734, Dec. 2013.

BURCH, H.B.; COOPER, D.S. Management of Graves disease: a review. Jama, v. 314, n. 23, p. 2544-2554, Dec. 2015.

DE LEO, S.; *et al*. Hyperthyroidism. Lancet, v. 388, n. 10047, p. 906-18, Aug. 2016.

EHLERS, M.; *et al*. Graves' disease in clinical perspective. Frontiers in bioscience (Landmark edition), v. 24, p. 35-47, Jan. 2019.

FERNANDO, R.; *et al*. Human fibrocytes coexpress thyroglobulin and thyrotropin receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 109, n. 19, p. 7427-7432, Maio. 2012.

KAHALY, G.J.; *et al*. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. European thyroid journal, v. 7, n. 4, p. 167-186, Aug. 2018.

ŁACHETA, D.; *et al*. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. BioMed Research International, v. 2019, n. 7453260, p. 1-12, Nov. 2019.

MENCONI, F.; *et al.* Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmunity reviews, v. 13, n. 4-5, p. 398-402, May. 2014.

SMITH, T.J.; HEGEDÜS, L. Graves' disease. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 16, p. 1552-1565, Oct. 2016.

STOLP, J.; ZAITSU, M.; WOOD, K. J. Immune tolerance and rejection in organ transplantation. Methods in Molecular Biology, v. 1899, p. 159–180, Jan. 2019.

WEMEAU, J.; *et al*. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. In: Annales d' Endocrinologie, v. 79, n. 6, p. 599-607, Sept. 2018.

DOENÇA DE GRAVES NA INFÂNCIA: CARACTERÍSTICAS E TRATAMENTOS

FILIAÇÃO

[1] Acadêmico do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

AUTOR

MATHEUS JANNUZZI MOREIRA DE MENDONÇA[1]

Palavras-chave: *endocrinologia; infantil; doença de Graves; tireoide.*

INTRODUÇÃO

A doença de Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo (60% a 80%) e afeta principalmente mulheres (5 a 10:1) entre os 40 e 60 anos de idade. A maioria dos estudos fornece taxas de incidência de 0,5/1000 pessoas/ano e o risco calculado de mulheres e homens desenvolverem hipertireoidismo em algum momento da vida é de 5% e 1%, respectivamente (JACOBSON *et al.*, 1997; GREEN, 1980).

O hipertireoidismo na doença de Graves é caracterizado imunologicamente pela infiltração linfocítica da glândula tireoide e pela ativação do sistema imunológico com aumento dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor de TSH (TRAb) e estimulam o crescimento e a função glandular (LIVOLSI *et al.*, 2000; PASCHKE; LUDGATE, 1997). As razões para desencadear este processo autoimune ainda não são totalmente compreendidas, mas fatores como suscetibilidade genética, fatores constitucionais (hormônios sexuais e mudanças na função imunológica) e fatores ambientais (estresse, iodo, e os efeitos de agentes infecciosos) (TOMER *et al.*, 1999; BRIX *et al.*, 1998; MARTIN *et al.*, 1997; DI PAOLA *et al.*, 1997; TOMER; DAVIES, 1993). Do ponto de vista clínico, o hipertireoidismo na doença de Graves é caracterizado pelo aumento difuso e hiperatividade da glândula tireoide, associado ou não à oftalmopatia infiltrativa e, menos frequentemente, ao mixedema localizado (DABON-ALMIRANTE; SURKS, 1998).

A tireotoxicose é responsável por afetar diversos sistemas, principalmente o cardiovascular e o ósseo. Os hormônios tireoidianos têm efeito estimulador cardíaco e causam aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos), massa e contração ventricular esquerda (KLEIN; OJAMA, 2001; POLIKAR *et al.*, 1993). O excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10 a 30%) (KOSHIYAMA, 1996; GROSS *et al.*, 1996). Também foi associada com o aumento da reabsorção óssea, excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, levando à diminuição da densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres grávidas (CUMMINGS, 1995; FRANKLIN *et al.*, 1994). Em um estudo populacional recente de Franklyn *et*

al., (1998) observaram que pacientes com hipertireoidismo tinham um risco aumentado de mortalidade devido às doenças cerebrovasculares, cardiovasculares e fraturas do fêmur. Esses resultados são semelhantes a outros estudos que mostram maior mortalidade em pacientes com hipertireoidismo (HOFFMAN *et al*., 1993).

Atualmente, três abordagens terapêuticas são usadas para tratar o hipertireoidismo na doença de Graves: drogas anti-tireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (131I). Nenhuma delas é considerada ideal, uma vez que, não afetam diretamente a etiologia e patogênese da doença (SINGER *et al*., 1995). O tratamento de primeira linha variou em diferentes países como mostra a (Tabela 1).

Tabela 1. Tratamento de primeira escolha do hipertireoidismo (%) da doença de Graves (ano).

	EUA	Europa	Japão	América Latina
Iodo radioativo	69	22	11	26
Drogas	30	77	88	73
Cirurgia	1	1	1	1,3

Fonte: Singer *et al.*, (1995).

Nos Estados Unidos, 69% dos tireoidologistas membros da *American Thyroid Association* (ATA), utilizam o 131I como tratamento de primeira escolha, justificado pela forte recorrência da doença após o uso de drogas anti-tireoidianas (SOLOMON *et al.*, 1990). No Japão e na Europa, os medicamentos anti-tireoidianos são o tratamento de escolha, utilizados por 77% e 88% dos especialistas membros da *European Thyroid Association* (ETA) e da *Japan Thyroid Association* (JTA), respectivamente (WARTOFSKY *et al*., 1991). Especialistas japoneses limitam o uso de iodo radioativo devido à preocupação com os efeitos nocivos da radiação, restrições de segurança à fármacos radioativos (pacientes com doença de Graves são hospitalizados para administração de 131I) e resistência à indução de alterações irreversíveis na glândula tireoide. Dados da América do Sul indicam que 73% dos membros da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (SLAT) usam medicamentos anti-tireoidianos como tratamento de escolha, sendo o tratamento com 131I escolhido por apenas 26% desses profissionais (ROMALDINI, 1997).

Vários fatores podem influenciar a escolha do tratamento para hipertireoidismo na doença de Graves como por exemplo: idade do paciente, tamanho da tireoide, gravidade do hipertireoidismo, preferências do paciente e da família, recursos disponíveis e prática médica local (FRANKLYN, 1994). Em estudo randomizado realizado por Ljunggren *et al*., (1998), que avaliou aspectos da qualidade de vida relacionados a essas três modalidades de tratamento, verificaram que os resultados foram semelhantes, independentemente da idade dos pacientes tratados.

Anti-tireoide

Os medicamentos anti-tireoidianos disponíveis (propiltiouracil, metimazol) pertencem à classe das tionamidas e são usados no tratamento da doença de Graves há mais de 50 anos (COOPER, 1998). O principal mecanismo de ação do DAT é reduzir a síntese de células foliculares T3 e T4 (TAUROG; DORRIS, 1989). Embora ainda seja um assunto controverso, postula-se que o DAT também tenha ação na autoimunidade, mediada por efeito imunossupressor direto ou por efeito primário na célula tireoidiana, com efeitos colaterais no sistema imunológico (DAVIES, 2000; VOLPÈ, 1994). O propiltiouracilo (PTU) tem um mecanismo de ação adicional que é reduzir a conversão de T4 em T3 por meio da inibição da desiodase tipo 1, presente nos tecidos periférico e tireoidiano (COOPER, 1998).

Na prática clínica, a escolha do DAT depende da preferência e experiência do médico assistente. O uso do metimazol (MMI) tem como grande vantagem a dose única diária (NICHOLAS *et al*., 1995), os efeitos colaterais são dose-dependentes (raros com dose < 20mg/dia) e hepatotoxicidade menos grave (COOPER, 1986). Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha durante a gravidez e a lactação, pois atravessa a barreira placentária inferior e é encontrada em menor quantidade no leite materno do que o MMI (COOPER, 1987). Outros autores, no entanto, questionam as restrições ao uso do MMI, pois estudos não demonstraram efeitos adversos no feto, com a possível exceção da aplasia cutânea (MOMOTANI *et al*., 1997; WING *et al*., 1994). O PTU deve ser a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave ou tempestade tireoidiana, pois em altas doses inibe a conversão de T4 em T3. Pacientes em uso de doses mais altas apresentam resposta mais rápida ao tratamento (COOPER, 1998). Com base na experiência dos autores, praticamente todos os pacientes evoluem para eutireoidismo dentro de 6 a 12 semanas após o início do tratamento com metimazol (30 mg/dia) (ANDRADE *et al.*, 1999).

Na decisão terapêutica de usar o DAT como tratamento preferencial, fatores relacionados a uma maior probabilidade de liberação da doença devem ser considerados. Estudos anteriores demonstraram que 40% a 50% dos pacientes tratados com DAT apresentaram remissão da doença (eutireoidismo bioquímico após 1 ano da suspensão do medicamento) (COOPER, 1998).

Dados sobre a possibilidade de remissão em homens, jovens, fumantes ou com bócio volumoso são controversos (COOPER, 1998). No entanto, a maioria dos estudos mostra que níveis mais elevados de T3 estão associados à maior chance de recorrência da doença (YOUNG *et al*., 1988). O uso de doses mais elevadas de DAT, embora relacionado ao controle mais rápido da tireotoxicose, não parece aumentar a possibilidade de remissão, mas sim da ocorrência de efeitos colaterais (BENKER *et al*., 1997; REINWEIN *et al.*, 1993). Outros pontos discutidos referem-se à taxa de remissão em relação aos baixos níveis basais de TRAb ou à diminuição desses anticorpos após a descontinuação do DAT. Uma análise recente de 18 estudos publicados, encontrou uma associação entre níveis séricos elevados de TRAb após o tratamento e uma taxa mais elevada de recorrência da doença (FELDT-RASMUSSEN *et al.*, 1994).

O papel de outros fatores possivelmente relacionados à taxa de cura com DAT, como duração do tratamento e quantidade de iodo ingerida, também são duvidosos (ALLANIC *et al.*, 1990; SOLOMON *et al*., 1987). Apesar das discussões na literatura, é razoável supor que pacientes

com relação T3/T4 aumentada e níveis de T3 acima de 700 ng/dL, tenham menor chance de remissão da doença após o uso de DAT e, nesses casos, o tratamento final deve ser considerado como a primeira escolha. Por outro lado, os candidatos ideais para o tratamento com DAT seriam pacientes com doença leve, crianças e adolescentes, pois os dados disponíveis sobre os efeitos tardios do radioiodo ainda são escassos na literatura (COOPER, 1998).

A principal desvantagem do uso de DAT refere-se à possibilidade de efeitos colaterais em até 7% dos pacientes, alguns potencialmente fatais, como a hepatite tóxica ou agranulocitose (Tabela 2) (WILLIAMS *et al.*, 1997). Além disso, a adesão dos pacientes ao uso de medicamentos anti-tireoidianos é baixa e a taxa de mortalidade (40 a 68%) reduz a eficácia do tratamento (WARD *et al.*, 1986).

Iodo radioativo

O iodo radioativo foi usado pela primeira vez em 1941 no Massachusetts General Hospital, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo (47). Esse tratamento, que existe há cerca de 60 anos, é considerado fácil de administrar, tem efeito rápido e é barato. O tratamento com 131I produz tireoidite grave relacionada à radiação, seguida por fibrose intersticial progressiva e atrofia glandular, resultando na destruição da capacidade de síntese da glândula tireoide (DOBYNS *et al.*, 1953). Além disso, o tratamento com iodo radioativo pode induzir alterações na resposta imune aos antígenos tireoidianos, descritas como precoces e tardias. A morte das células tireoidianas e a liberação de antígenos na circulação ocorrem inicialmente, associadas ao aumento das imunoglobulinas e imunorreatividade celular contra o receptor de TSH. Posteriormente, pode ocorrer ablação de todo o tecido tireoidiano e a consequente ausência de antígenos tireoidianos levaria à redução da autoimunidade (DEGROOT, 1993). A Tabela 2 descreve os efeitos colaterais das drogas anti-tireoidianas.

Tabela 2. Efeitos colaterais das drogas anti-tireoidianas.

Leves	**Graves**
Comuns (1 a 5%)	**Raros** (0,25 a 0,5%)
Eritema cutâneo	Agranulocitose
Urticária	**Muito raros**
Artralgia	Anemia aplástica
Hipertermia	Hepatite (PTU)
Leucopenia transitória	Hepatite colestática (MMI)
Raros	Vasculite; trombocitopenia; Síndrome lúpus símile
Artrite	Hipoglicemia (anticorpos anti-insulina)

Fonte: Williams *et al.*, (1997). **Legenda:** PTU (Propiltiouracil); MMI (Metibazol).

O tratamento com 131I é seguro e, com exceção da indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, nenhum efeito colateral significativo foi relatado. Ward *et al.*, (1986), em estudo comparando o custo do tratamento com drogas anti-tireoidianas, radioterapia com 131I ou cirurgia, mostraram que o tratamento com 131I tem menor custo, melhor custo efetividade tanto em pacientes privados quanto na rede pública de saúde. Tem a vantagem adicional da redução dependente da dose no volume da glândula, observada no primeiro ano de tratamento (PETERS *et al.*, 1996).

Estima-se que mais de 2 milhões de pacientes com doença de Graves já tenham sido tratados com 131I, não havendo evidências de aumento da frequência de malformações congênitas em crianças cujos pais fizeram essa forma de tratamento (GRAHAM; BURMAN, 1986). A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de anogenético associado à exposição ao tratamento com 131I é de aproximadamente 0,05%, considerado inferior ao risco espontâneo de tais anormalidades. O tratamento com iodo radioativo não parece afetar a fertilidade e as doses de radiação gonadal relacionadas ao tratamento (máximo de 3 rads) são semelhantes ou menores do que as doses usadas na tomografia abdominal, pielografia intravenosa ou enema opaco (ROBERTSON; GORMAN, 1976; SARKAR *et al.*, 1976).

Quanto à possibilidade de o tratamento induzir a carcinogênese, não há evidências de que haja um risco aumentado de leucemia, câncer de tireoide ou outros tumores malignos (RON *et al.*, 1998; HALL *et al.*, 1993). Estudos anteriores que observaram o possível aumento do risco de câncer de estômago e de mama após 10 e 30 anos de tratamento, respectivamente, são criticados pela falta de grupos controle e por serem retrospectivos ou não randomizados (HALL; HOLM, 1997; GOLDMAN *et al.*, 1988). Franklyn *et al.*, (1999), em estudo populacional envolvendo 7. 417 pacientes com hipertireoidismo tratados com 131I, demonstraram redução na incidência e mortalidade por câncer em geral, com discreto aumento no risco de câncer de tireoide e de intestino delgado. Porém, como não houve relação entre esses tumores malignos e a dose de 131I utilizada, tempo ou idade de tratamento, os autores sugerem que esse achado pode refletir uma associação com tireotoxicose e não exposição ao 131I.

Um dos aspectos mais polêmicos do uso do iodo radioativo é a possibilidade de desencadear o surgimento ou interferir no curso de uma oftalmopatia pré-existente. Alguns estudos descrevem o agravamento da doença ocular possivelmente devido à liberação de antígenos tireoidianos na circulação, promovendo uma reação cruzada entre esses antígenos e os fibroblastos na órbita. No entanto, outros autores observaram que o 131I não influencia ou pode melhorar a oftalmopatia. Embora o efeito do 131I na oftalmopatia ainda seja controverso, estudos recentes e bem conduzidos sugerem que a piora da oftalmopatia relacionada ao tratamento é transitória e pode ser prevenida pelo uso concomitante de glicocorticoides (MANSO *et al.*, 1998; BARTALENA *et al.*, 1998; DEGROOT *et al.*, 1995a; DEGROOT *et al.*, 1995b).

O principal efeito adverso do tratamento com 131I é uma alta incidência de hipotireoidismo permanente, a frequência do qual durante o primeiro ano de tratamento varia com a dose de 131I administrada. Enquanto a incidência subsequente (3% ao ano) depende de fatores imunológicos, associados ou não às drogas anti-tireoidianas, tamanho do bócio radiossensibilidade individual, homogeneidade da distribuição do iodo na glândula tireoide e tempo de seguimento dos pacientes

tratados. O hipotireoidismo transitório pode ocorrer dentro de 2 a 5 meses após o uso do radioisótopo (9 a 58% dos casos) (IMSEIS *et al.*, 1998; AIZAWA *et al.*, 1997; PETERS *et al.*, 1997; CHIOVATO *et al.*, 1998; SRIDAMA *et al.*, 1984; CUNNIEN *et al.*, 1982).

Vários fatores prognósticos foram associados à falha do tratamento com 131I, como alça pré-tratamento, não redução da alça após a administração de radioisótopos, níveis basais elevados de anticorpos, associação com DAT (VELKENIERS *et al.*, 2000; MARCOCCI *et al.*, 1990).

Não há consenso sobre a melhor forma de gerenciar o 131I. Os esquemas terapêuticos são numerosos, com variação de dose (50 a 300 µCi/g de tecido tireoidiano) ou associação com drogas anti-tireoidianas usadas antes, durante ou após o 131I (VELKENIERS *et al.*, 2000; MARCOCCI *et al.*, 1990).

Estudos comparando doses variáveis de 131I mostraram que doses baixas estão associadas a uma incidência menor de hipotireoidismo e uma taxa de cura mais baixa para hipertireoidismo, enquanto altas doses de radioisótopo aumentam a incidência de hipotireoidismo. Um estudo eventual interessante de Jarlov *et al.*, (2000) analisou o resultado do tratamento com 131I em pacientes em uso de doses fixas com base no tamanho da tireoide (avaliada apenas por palpação) ou com cálculo mais preciso das doses administradas (volume glandular avaliado por ultrassom e cálculo do consumo de 131I em 24 horas). Os autores mostraram que a taxa de tratamento do hipertireoidismo, assim como a redução do volume da glândula foram semelhantes nos pacientes em uso de doses padronizadas de 131I comparados aqueles com uso de doses mais elaboradas.

A combinação de drogas anti-tireoidianas e 131I foi usada por cerca de 20 a 40% dos tireoidologistas americanos e por 44,5% dos membros do SLAT (ROMALDINI, 1997; SOLOMON *et al.*, 1990). O principal motivo do tratamento prévio com medicamentos anti-tireoidianos seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireoide e sua liberação na circulação pelo uso do 131I, evitando o agravamento do hipertireoidismo derivado da tireoidite induzida por radiação, ou mesmo assim, chamada de "tempestade tireoidiana". No entanto, uma revisão crítica da literatura mostra que os dados disponíveis sobre o assunto são inconsistentes. Alguns estudos mostram alta como Shafer e Nuttall (1975), outros uma redução, segundo Wise (1975) ou mesmo nenhuma alteração nos níveis séricos de hormônio tireoidiano após o tratamento (PERROS, 2000; MCDERMOTT *et al.*, 1983; TAMAGNA *et al.*, 1979).

Além disso, na maioria desses estudos, as alterações hormonais após a administração de 131I não foram comparadas com as resultantes da suspensão dos medicamentos anti-tireoidianos. Burch *et al.*, (1994) em um estudo que avaliou alterações séricas nos hormônios tireoidianos após 131I em pacientes previamente tratados com DAT ou tratados apenas com 131I, mostrou que o aumento nos níveis séricos de hormônios tireoidianos foi secundário à descontinuação do DAT e não como consequência do tratamento com 131I. De fato, a estabilização ou redução dos níveis de hormônio tireoidiano foi observada em duas semanas após o 131I. Entretanto, as críticas à ausência de randomização no estudo e ao pequeno número de pacientes avaliados reduziram o impacto dos resultados obtidos.

O efeito do pré-tratamento com drogas anti-tireoidianas sobre os níveis séricos de hormônios tireoidianos após a administração de 131I foi avaliado recentemente em um estudo prospectivo randomizado realizado em nosso Departamento (ANDRADE *et al.*, 1999). De acordo com os

resultados obtidos por Burch *et al*., (1994), também concluímos que a interrupção do metimazol é responsável por um aumento significativo nas concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos e que após a administração de 131I, a estabilização ou redução dos níveis séricos desses hormônios ocorre. Curiosamente, os pacientes tratados apenas com 131I apresentaram melhora clínica significativa a partir do segundo dia após o uso de doradioisótopos, avaliada pela aplicação do índice terapêutico de Wayne (1960), o que pode ser parcialmente explicado pela diminuição dos níveis de T3, fração hormonal que mostrou quase perfeita correlação com os sintomas clínicos (ANDRADE *et al.*, 1999). Outra observação importante do estudo foi que, apesar do aumento dos níveis hormonais após a suspensão do metimazol nos pacientes que receberam pré-tratamento, houve estabilização ou diminuição desses hormônios após a administração do 131I, indicando que não há necessidade de reintrodução do medicamento, conforme recomendado por alguns autores (KAPLAN *et al.*, 1998).

Na discussão sobre a necessidade ou não do uso prévio de anti-tireoidianos no tratamento com 131I, um aspecto importante a ser considerado é que, embora os pacientes tratados com 131I tenham apresentado apenas redução dos níveis séricos de hormônio tireoidiano, esses valores se mantêm significativamente mais elevados durante todo o período de acompanhamento, em comparação ao grupo de pacientes previamente tratados com medicamentos anti-tireoidianos (ANDRADE *et al.*, 1999). Esta situação pode ser uma desvantagem potencial do tratamento com isolate, especialmente para pacientes com risco aumentado de complicações, como idosos e pessoas com doenças cardíacas. No entanto, também deve ser considerado que os pacientes necessitaram do uso prolongado de medicamentos anti-tireoidianos para atingir o eutireoidismo e a alta taxa de abandono dos medicamentos anti-tireoidianos.

O aumento súbito dos hormônios tireoidianos livres, que ocorre como consequência da interrupção do DAT, também pode exacerbar o hipertireoidismo e aumentar o risco de complicações como a tempestade tireoidiana (KADMON *et al*., 2001). De maneira geral, o uso de 131I em pacientes com hipertireoidismo de Graves sem uso prévio de anti-tireoidianos pode representar uma alternativa de tratamento eficaz, pois tem resultado previsível, reduz a frequência de consultas médicas e custos com o tratamento, evita o alto índice de abandono de tratamento clínico, além de evitar a exposição do paciente ao risco adicional de efeitos colaterais dos medicamentos anti-tireoidianos.

Outro ponto controverso na literatura refere-se à possibilidade do uso prévio de drogas anti-tireoidianas para modificar a eficácia do tratamento com 131I. Esses agentes inibem a organização do iodo radioativo, reduzem a formação de radicais livres O2 pelas células mononucleares ativadas e podem limitar a eficácia do tratamento com 131I (WEETMAN *et al.*, 1984). Vários estudos relatados na literatura mostram resultados controversos, alguns concluindo que a eficácia do tratamento não é alterada como Marcocci *et al*., (1990), enquanto outros estudos mostram maior falha do tratamento atribuída à resistência ao 131I induzida por drogas anti-tireoidianas (HANCKOK *et al*., 1997; TUTTLE *et al.*, 1995). Em um estudo clínico randomizado recente avaliando dois grupos de pacientes com hipertireoidismo de Graves, tratados apenas com 131I ou previamente tratados com MMI, descobrimos que não houve diferenças entre os grupos nas taxas de persistência do hipertireoidismo (15,6% vs. 13 8%), eutireoidismo (28,1% vs. 31,0%) ou

hipotireoidismo (56,3% vs. 55,2%) após um ano de acompanhamento, indicando que o uso prévio de MMI não interfere na eficácia do tratamento com 131I (ANDRADE, *et al.*, 2001).

A taxa de cura de três meses após 131I, quer o paciente tenha recebido pré-tratamento ou não, foi de aproximadamente 80% e 90% dos pacientes curados com uma única dose de 131I respondendo durante esse tempo. No entanto, esses resultados podem não ser aplicáveis quando o propiltiouracil é a droga de escolha. Imseis *et al*., (1998) comparando o uso de propiltiouracil e metimazol na eficácia do tratamento com 131I, demonstrou que a redução da eficácia do radioisótopo ocorre apenas em pacientes tratados com propiltiouracil, possivelmente devido ao maior tempo de duração desse medicamento na tireoide em comparação ao ometimazol. Esses autores demonstraram interferência do propiltiouracil mesmo com um longo intervalo (> 55 dias) entre a suspensão do medicamento e a administração de 131I.

O uso simultâneo de 131I e DAT parece reduzir significativamente a taxa de cura do hipertireoidismo. Sabri *et al*., (1999) realizaram um estudo prospectivo de 207 pacientes tratados com 131I isolado ou concomitantemente com carbimazol, mostrando que os pacientes que usaram carbimazol apresentaram maior falha radioisotópica. O menor sucesso do tratamento simultâneo foi observado apesar do uso de dose maior do radioisótopo para corrigir a absorção e a menor meia-vida do 131I associada ao uso da droga. Outros estudos mostraram que o uso de DAT após 131I também pode reduzir a eficácia do tratamento (MARCOCCI *et al*., 1990).

CONCLUSÃO

Na América Latina há um predomínio na escolha do tratamento da doença de Graves através das DAT, em relação à ressecção cirúrgica e ao uso do 131I. Destaca-se que não há consenso em definir algum dos tratamentos como ideal.

O iodo radioativo é utilizado desde 1940 para tratamento do hipertireoidismo. É uma boa alternativa terapêutica, principalmente devido à previsibilidade dos resultados e à possibilidade de evitar o alto índice de abandono do tratamento medicamentoso.

Pode ser considerado um tratamento seguro, apresentando o hipotireoidismo iatrogênico como principal colateral. Não há dados suficientes para inferir que o tratamento com 131I, bem como a duração e dosagem da terapia, estão correlacionados com um maior risco de malignidades, no geral. Apesar disso, sugere-se que o iodo pode causar ou alterar o prognóstico de oftalmopatias pré-existentes.

A eficácia da terapia com 131I e a ocorrência de efeitos adversos estão associados à dose e ao esquema terapêutico utilizado, com associação de DAT ou não. É seguro inferir que após o uso do radioisótopo de iodo em pacientes que receberam pré-tratamento com DAT, não necessitaram de reintrodução da medicação. Ademais, dados revelam que pacientes tratados apenas com iodo radioativo não divergiram significativamente nas taxas de persistência de hipertiroidismo, eutireoidismo ou hipotiroidismo após tratamento, em comparação com pacientes em uso de medicação anti-tireoidiana prévia à radioiodoterapia.

O uso do metimazol é uma alternativa de primeira escolha eficiente, com efeitos colaterais menos frequentes. Espera-se retorno das atividades habituais tireoidianas entre 6 a 12 semanas de uso diário de 30 mg do medicamento, em dose única. O propiltiouracilo, por sua vez, é recomendado em situações de hipertireoidismo grave e tempestade tireoidiana, devido ao potencial de inibir a conversão de T4 em sua forma mais ativa, T3. A preferência entre as drogas na gestação, no entanto, é divergida entre os autores.

Deve-se levar em consideração que há um risco maior de recorrência da doença com a terapia medicamentosa. Todavia, presume-se que as DAT são o tratamento ideal para crianças e adolescentes, devido à baixa incidência de efeitos adversos, dispensabilidade de hospitalização para realização da terapia e seguridade das medicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIZAWA, Y.; *et al*. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. Clin Endocrinol, v. 46, p. 1-5, Jan. 1997.

ALLANIC, H.; *et al*. Antithyroid drugs and Graves' disease; a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab, v. 70, p. 675, Mar. 1990.

ANDRADE, V.A.; *et al*. Effect of methimazole on the efficacy of radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, v. 86, n. XX, p. 3488-3493, Aug. 2001.

ANDRADE, V.A.; *et al*. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, v. 84, p. 4012-4016, Nov. 1999.

BARTALENA, L.; *et al*. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med, v. 338, p. 73-78, Jan. 1998.

BENKER, G.; *et al*. Response to methimazole in Graves' disease. Clin Endocrinol, v. 257, p. 257-263, Sep. 1995.

BRIX ,T.H.; *et al*. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review. Thyroid, v. nd, n. nd, p. 627-634, Aug. 1998.

BURCH, H.B.; *et al.* Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. Ann Inter Med, v. 121, p. 553-559, Oct. 1994.

CHIOVATO, L.; *et al*. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodineinduced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab, v. 83, p. 40-46, Jun. 1998.

COOPER, D.S. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am, v. 27, p. 225-247, Mar. 1998.

COOPER, D.S. Antithyroid drugs: to breastfeed or not to breastfeed. Am J Obstet Gynecol, v. 157, p. 234-235, Aug. 1987.

COOPER, D.S. Which anti-thyroid drug? Am J Med, v. 80, p. 1165-1168, Jun. 1986.

CUMMINGS, S.R. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med, n. 332, p. 767-773, Mar. 1995.

CUNNIEN, A.J.; *et al.* Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. J Nucl Med, v. 23, p. 978-83, Dec. 1982.

DABON-ALMIRANTE, C.L.; SURKS, M.I. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am, v. 27, p. 25-35, Mar. 1998.

DAVIES, T.F. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. Thyroid, v. 10, p. 525-526, Jul. 2000.

DEGROOT, L.J. Radioiodine and the immune system. Thyroid, v. 7, p. 259-263, Apr. 1997.

DEGROOT, L.J.; *et al*. Radiation and Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab, v. 80, p. 339-340, nd. 1995a.

DEGROOT, L.J.; *et al*. Therapeutic controversies: radiation and Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab, v. 80, p. 339-349, Feb. 1995b.

DI PAOLA, R.; *et al.* Cyclooxygenase-dependent thyroid cell proliferation induced by immunoglobulins from patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, v. 82, p. 670-673, Feb. 1997.

DOBYNS, B.M.; *et al.* Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. J Clin Endocrinol Metab, v. 13, p. 548, May. 1953.

FELDT-RASMUSSEN, U.; *et al.* Meta-analyses evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, v. 78, p. 98, Jan. 1994.

FRANKLIN, J.A. Maisonneuve P, Sheppard M, Betterridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population- based cohort study. Lancet, v. 353, p. 2111-2115, Jun. 1999.

FRANKLYN, J.A.; *et al.* Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med, v. 338, p. 712-718, Mar. 1998.

FRANKLYN, J.A. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med, v. 330, p. 1731-1738, Jun. 1994.

FRANKLIN, J.; *et al.* Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol, v. 41, p. 425-432, Oct. 1994.

GOLDMAN, M.B.; *et al.* Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. Am J Epidemiol, v. 127, p. 969-980, May. 1988.

GRAHAM, G.D.; BURMAN, K.D. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. Ann Intern Med, v. 105, p. 900-905, Dec. 1986.

GREEN, A. The epidemiology of thyrotoxicosis in Denmark. Incidence and geographical variation in the Funem Region 1972-1974. Acta Med Scand, v. 208, p. 183- 86, Mês. 1980.

GROSS, J.L.; *et al.* Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário anticoagular todos os pacientes? Arq Bras Endocrinol Metab, v. 40, p. 54-57, Mar. 1996.

HALL, P.; HOLM, L.E. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. Thyroid, v. 7, p. 205-208, Apr. 1997.

HALL, P.; *et al*. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. Acta Endocrinol, v. 128, p. 230-234, Mar. 1993.

HALL, P.; *et al*. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet, v. 340, p. 1-4, Jul. 1992.

HANCOCK, L.; *et al.* The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. Clin Endocrinol, v. 47, p. 425-430, Oct. 1997.

HOFFMAN, D.A.; *et al.* Mortality in women treated for hyperthyroidism. Am J Epidemiol, v. 243, p. 243- 254, Feb. 1982.

IMSEIS, R.E.; *et al.* Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, v. 83, p. 685-87, Feb. 1998.

JACOBSON, D.L.; *et al.* Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol, v. 84, p. 223-43, Sep. 1997.

JARLOV, A.E.; Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? Clin Endocrinol, v. 43, p. 325-329, Sep. 1995.

KADMON, P.M.; *et al.* Thyroid storm in a child following radioactive iodine (RAI) therapy: A consequence of RAI versus withdrawal of antithyroid medication. J Clin Endocrinol Metab, v. 86, p. 1865-1867, May. 2001.

KAPLAN, M.M.*; et al.* Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. Endocrinol Metab Clin North Am, v. 27, p. 205-223, Mar. 1998.

KLEIN, I.; OJAMA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med, v. 344, p. 501-509, Feb. 2001.

KOSHIYAMA, H. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. Clin Endocrinol, v.45, p. 111-116, Jul. 1996.

LIVOLSI, V.A. Pathology. *In:* BRAVERMAN, L.E.; (eds). Werner and Ingbar's The Thyroid. 8ª ed. Philadelphia: Lippincort Williams & Wilkins, v. nd, n. nd, p. 488-511, Jan. 2000.

LJUNGGREN, J.; *et al*. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. Thyroid, v. 8, p. 653-659, Aug. 1998.

MANSO, P.G.; *et al.*, Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Thyroid, v. 8, p. 49-52, Jan. 1998.

MARCOCCI, C.; *et al.* A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. J Endocrinol Invest, v. 13, p. 513-520, Jun. 1990.

MARTIN, A.; *et al.* Detection of major T cell epitopes on human thyroid stimulating hormone receptor by overriding imune heterogeneity in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, v. 82, p. 3361-3366, Oct. 1997.

MCDERMOTT, M.T.; *et al.* Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. Am J Med, v. 75, p. 353-359, Aug. 1983.

MOMOTANI, N.; *et al.* Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, v. 82, p. 3633-3636, Nov. 1997.

NICHOLAS, W.C.; *et al.* Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. South Med J, v. 88, p. 973-976, Sep. 1995.

PASCHKE, R.; LUDGATE, M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med, v. 337, p. 1675-81, Dec. 1997.

PERROS, P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? Clin Endocrinol, v. 53, p. 1-2, Jul. 2000.

PETERS, H.; *et al.* Treatment of Graves' hyperthyroidism with radiodine: results of a prospective randomized study. Thyroid, v. 7, p. 247-251, Feb. 1997.

PETERS, H.; *et al.* Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. Eur J Clin Invest, v. 26, p. 59-63, Jan. 1996.

POLIKAR, R.; *et al.* The thyroid and the heart. Circulation, v. 87, p. 1435-1441, May. 1993.

REINWEIN, D.; *et al.* A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. J Clin Endocrinol Metab, v. 76, p. 1516-1521, Jun. 1993.

ROBERTSON, J.S.; GORMAN, C.A. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med, v. 17, p. 826-835, Sep. 1976.

ROMALDINI, J.H. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. Thyroid, v. 7, p. 225-228, Apr. 1997.

RON, E.; *et al.* Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA, v. 280, p. 347-355, Jul. 1998.

SABRI, O.; *et al.* Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. J Clin Endocrinol Metab, v. 84, p. 1229-1233, Apr. 1999.

SARKAR, S.; *et al*. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with 131I for thyroid cancer. J Nucl Med, v. 17, p. 460-464, Jun. 1976.

SHAFER, R.B.; NUTTALL, F.Q. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. Lancet, v. 2, p. 635-637, Oct. 1975.

SINGER, P.A.; *et al*. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA, v. 273, p. 808- 812, Mar. 1995.

SOLOMON, B.; *et al*. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, v. 70, p. 1518-1524, Jun. 1990.

SOLOMON, B.; *et al*. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? Ann Intern Med, v. 107, p. 510-512, Oct. 1987.

SRIDAMA, V.; *et al*. Long-term follow-up study of compensated low-dose 131I therapy for Graves'disease. N Engl J Med, v. 311, p. 426-32, Aug. 1984.

TAMAGNA, E.I.; *et al*. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. J Nucl Med, v. 20, p. 387-391, May. 1979.

TAUROG, A.; DORRIS, M. A reexamination of the proposed inactivation of thyroid peroxidase in the rat thyroid by propylthiouracil. Endocrinology, v. 124, p. 3030-3038, Jun. 1989.

TOMER, Y.; DAVIES, T.E. Infection, thyroid disease and autoimmunity. Endocr Rev, v. 14, p. 107-120, Feb.1993.

TOMER, Y.; *et al*. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. J Clin Endocrinol Metab, v. 84, p. 4656 64, Dec. 1999.

TUTTLE, R.M.; *et al*. Treatment with propyltiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. Thyroid, v. 5, p. 243-247, Aug. 1995.

VELKENIERS, B.; Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. Lancet, v. 1127, p. 1127-1129, May. 1988.

VOLPÉ, R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a rewiew. Thyroid, v. 4, p. 217-223, Feb. 1994.

WARD, L.S.; *et al*. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. Rev Ass Med Brasil, v. 32, p. 147-154, Mês. 1986.

WARTOFSKY, L.; *et al*. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid, v. 1, p. 129-135, Mar. 1991.

WEETMAN, A.P.; *et al*. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. Br Med J, v. 288, p.518-520, Feb. 1984.

WAYNE, E.J. Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Br Med J, v. 2, p.5165-5172, Jan. 1960.

WILLIAMS, K.V.; *et al.* Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned? J Clin Endocrinol Metab, v. 82, p. 1727-1733, Jun. 1997.

WING, D.A.; *et al.* A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v. 170, p. 90-95, Jan. 1994.

WISE PH, B.R.B.; *et al.* Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. Lancet, v. 2, p. 231-233, Dec. 1975.

YOUNG, E.T.; *et al*. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. Q J Med, v. 250, p. 175-189, Feb. 1988.

IMUNOLOGIA MÉDICA - ETIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí.

AUTORES

ANDRÉ LUIZ CEZAR[1]
RANIERI ALVIN STROHER JUNIOR[1]

Palavras-chave: *imunologia médica; autoimune*.

INTRODUÇÃO

Introdução ao sistema imune

A imunidade é definida como a capacidade de resistência à doença de origem infecciosa. O conjunto de moléculas (citocinas), células e tecidos que permeiam a resistência a infecções é chamado de sistema imune e a reação coordenada destes componentes à antígenos caracteriza uma resposta imune (ABBAS, 2019).

Dentre as diversas importâncias do sistema imune para a qualidade de vida humana, destaca-se que indivíduos imunodeficientes são acometidos com maior frequência por infecções severas, enquanto aqueles com sistema imune responsivo aos antígenos do próprio corpo desencadeiam doenças autoimunes. A vacinação é um dos métodos mais eficientes para o desenvolvimento da imunidade e proteção contra doenças infecciosas. Essa descoberta que nasceu no século XVIII pelo médico britânico Edward Jenner, levou à erradicação mundial de doenças como a varíola e o controle de inúmeras outras doenças infecciosas (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000).

O sistema imune possui uma função mais ampla do que apenas a proteção contra infecções, ele é utilizado no tratamento de tumores malignos, fazem o reparo tecidual e fagocitam células mortas ou danificadas. No entanto, participam de reações maléficas ao indivíduo como as respostas imunes anormais que são responsáveis pelo desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias. Destas condições, a reação imune é o principal empecilho para o sucesso dos transplantes de órgãos (STOLP *et al*., 2019).

Imunidade ativa e passiva

Existem duas maneiras de conferir imunidade ao indivíduo: de maneira ativa, ou seja, entrando em contato com o antígeno estranho para o desenvolvimento da resposta imune (de modo natural como no caso de infecções ou artificial como pela vacina). A outra maneira é pela imunidade passiva que é um método útil para conferir imunidade rápida ao indivíduo sem esperar o desenvolvimento de uma resposta imune. Neste caso, os anticorpos são transferidos prontos para combater a infecção, sendo que na imunidade ativa natural temos a transferência de anticorpos IgG maternos através da placenta para o feto e pela artificial se dá pela inoculação do soro com anticorpos (ABBAS, 2019).

Imunidade inata

A imunidade tem sido conceitualmente dividida em imunidade inata e adaptativa. A imunidade inata, também denominada imunidade natural ou nativa, representa a primeira linha de defesa do organismo contra microrganismos (ABBAS, 2019). É caracterizada por ser uma resposta estereotipada, rápida e limitada. Ela consiste em mecanismos de defesa como barreiras químicas, biológicas e físicas, células especializadas e moléculas solúveis presentes em todos os organismos e em vigor mesmo antes da infecção. Além disso, a imunidade inata não se altera qualitativa ou quantitativamente após o contato repetido ao antígeno (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000).

As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células Natural Killer (NK) e dendríticas. Assim, processos como a fagocitose, ativação de proteínas do sistema complemento, liberação de mediadores inflamatórios, citocinas e quimiocinas são de responsabilidade da imunidade inata (MEDZHITOV *et al.*, 1997). Por fim, cabe ressaltar que a imunidade inata estimula a resposta da imunidade adaptativa e interfere na sua natureza, de modo a otimizá-la contra os mais diferentes tipos de microrganismos (ABBAS, 2019).

Imunidade adaptativa

Diferentemente da resposta inata, a resposta imune adaptativa depende da ativação de linfócitos e produção de citocinas. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização da resposta, autolimitação e tolerância aos componentes do próprio organismo. Para o início e desenvolvimento da resposta imune adaptativa os antígenos necessitam ser capturados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) e apresentados aos linfócitos específicos. As APCs reconhecem os antígenos através dos receptores de reconhecimento padrão (PRR), as capturam e as transportam aos órgãos linfóides, apresentando seus antígenos associados às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) aos linfócitos T imaturos e iniciar a resposta adaptativa (DELVES; ROITT, 2000).

Existem dois tipos de respostas imunes adaptativas denominadas imunidade humoral, uma mediada por anticorpos produzidos por linfócitos B e outra mediada por linfócitos T, estes atuam para eliminar diferentes tipos de microrganismos (ABBAS, 2019).

Células da imunidade adaptativa: linfócitos B

São as células responsáveis pela produção dos anticorpos. As células B reconhecem o antígeno por meio de anticorpos (IgM e IgD) ligados à membrana em conjunto com moléculas de sinalização para formar o complexo de receptores de células B (BCR) (MESQUITA JÚNIOR *et al*., 2010). Posteriormente, as células B são ativadas e se transformam em plasmócitos, células responsáveis pela secreção de anticorpos (NUTT *et al*., 2015).

Células da imunidade adaptativa: linfócitos T (LT)

Os linfócitos T surgem na medula óssea e migram para amadurecer no timo. O processo de maturação dos LT envolve a expressão de um receptor de células T funcional e dos correceptores CD 4 e CD 8 (ABBAS; LA, 2001), originando os dois subgrupos principais de célula T, os linfócitos T auxiliares CD 4^+ e os citotóxicos CD 8^+, que agem como mediadores da imunidade celular (PARKIN; COHEN, 2001).

Os linfócitos T CD 4^+ são células T "auxiliares", pois secretam moléculas solúveis (citocinas) que auxiliam na produção de anticorpos pelos linfócitos B e na destruição de microrganismos fagocitados pelos macrófagos e linfócitos citotóxicos. Já os LT CD 8^+ reconhecem antígenos intracitoplasmáticos e induzem a via de morte celular programada (apoptose) na célula alvo pela ação de duas enzimas: perforinas e granzimas (PARKIN; COHEN, 2001).

As células T regulatórias constituem um terceiro subgrupo de células T cuja função é inibir as respostas imunes. Várias evidências demonstram a importância das diferentes populações de LT reguladores na manutenção da autotolerância imunológica e no controle das respostas autoimunes. As células com função imunorreguladora apresentam como característica básica a capacidade de produção de citocinas imunossupressoras como: IL-4, IL-10 e TGF-β (SAKAGUCHI *et al*., 1995).

Exposto os fatos, evidenciamos o papel e a importância tanto da imunidade inata quanto da adaptativa para o bom funcionamento do organismo humano. O presente estudo tem como objetivo descrever a relação entre a resposta imune anômala e a gênese das doenças autoimunes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, por meio de pesquisas em livros textos sobre imunologia médica e doenças autoimunes, bem como na base de dados P*ubMed.* Foram utilizados os descritores: imunologia médica; doenças autoimunes; resposta adaptativa. Desta busca foram encontrados 50 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período 2010 a 2020, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo (revisão, metanálise), 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 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: as alterações na regulação do sistema imune e os mecanismos envolvidos nas doenças autoimunes, especialmente relacionados às respostas humoral e celular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como relatado anteriormente, o mal funcionamento do sistema imunológico pode ocasionar o desenvolvimento de patologias, quando associadas podem piorar a qualidade de vida do paciente. Neste sentido, se torna necessário entender os mecanismos celulares envolvidos na perda da tolerância imunológica.

Introdução a doenças autoimunes

Quando se fala de sistema imune é preciso considerar que tolerância significa estado imunológico de não responsividade, o qual pode ser induzido tanto por antígenos próprios como não próprios. Nas doenças autoimunes, seja órgão-específica ou sistêmica, observa-se essa perda do sistema imunológico do indivíduo em distinguir o que é próprio daquilo que não é próprio. A autotolerância é mantida por meio de células imunocompetentes B e T que atuam em nível central e periférico (DELVES *et al.*, 2017).

A perda da autotolerância tem causas intrínsecas e extrínsecas. Dentre as causas intrínsecas, ou seja, aquelas relacionadas às características do próprio organismo podem-se citar os defeitos no mecanismo de deleção clonal, falha no linfócito T supressor, entre outros. Alguns estudos demonstram os fatores genéticos na suscetibilidade de doenças autoimunes. Já as causas extrínsecas, pode-se citar a ligação cruzada com antígenos microbianos após uma infecção (ERCOLINI; MILLER, 2009; HORWITZ; SARVETNICK, 1999; DI ROSA; BARNABA, 1998).

Mecanismos de autotolerância do sistema imunológico

Os principais mecanismos de tolerância central de linfócitos T são: a morte das células imaturas e a geração de linfócitos T CD 4^+ reguladoras. Caso algum linfócito que não tenha concluído sua maturação interagir fortemente com algum autoantígeno, o mesmo recebe sinais que desencadearão sua apoptose. Dessa forma, o linfócito autorreativo morre antes mesmo de se tornar funcionalmente competente. Em nível central, os linfócitos B apresentam a edição do receptor, ou seja, linfócitos B imaturos que, quando autorreativos, podem recombinar seus genes da cadeia de imunoglobulina e expressar uma nova (ABBAS, 2019).

A tolerância periférica é representada quando os linfócitos T maduros reconhecem autoantígenos nos tecidos periféricos, isso leva à anergia, morte ou supressão pelos linfócitos T reguladores. Já os Linfócitos B em nível periférico quando encontram algum autoantígeno, tornam-se incapazes de responder a esse antígeno (ABBAS, 2019).

Perda da autotolerância e desenvolvimento das doenças autoimunes

Como vimos anteriormente, indivíduos normais são tolerantes aos seus próprios antígenos, e no decorrer do processo de formação celular as células autorreativas são excluídas ou inativadas, após entrarem em contato com antígeno próprio. Esse processo de exclusão ou inativação ocorre tanto em nível central (timo e medula) como no periférico. Dentre os mecanismos relacionados à perda de tolerância destacam-se: o defeito no mecanismo de deleção clonal; ativação policlonal de linfócitos; reação cruzada entre antígenos próprios e microbianos; liberação de antígenos sequestrados; defeito na regulação de linfócitos Th1 e Th2; falha do linfócito T supressor; perda da anergia do linfócito T (ABBAS, 2019).

O termo doença autoimune é utilizado quando a autoimunidade resulta em patologia. A doença autoimune surge quando a tolerância imunológica não consegue eliminar ou controlar linfócitos autorreativos patogênicos. A prevalência estimada de doenças autoimunes é de que ocorra em 5 a 8% da população. Na maioria das vezes quando ocorrem, essas doenças apresentam um aspecto crônico. Embora algumas delas sejam de natureza relativamente branda, um número razoável está associado a morbimortalidade (DELVES *et al*., 2017).

De etiologia e patogênese variadas, qualquer que seja a doença autoimune, apresenta dois mecanismos fundamentais para o seu desenvolvimento: a falha da autotolerância e a forma com que os linfócitos reativos são ativados. Alguns autores ainda atribuem a questão genética, já que fenômenos imunológicos tendem a se agregar e aparecer com mais frequência em determinadas famílias. As associações genéticas mais fortes são entre os genes HLA e diversas doenças autoimunes (MARRACK *et al*., 2001).

O componente ambiental também parece favorecer o desenvolvimento de doenças autoimunes, a reatividade cruzada entre um agente infectante e a célula de defesa, a inibição dos linfócitos por aumento do cortisol são alguns exemplos (ZHANG, 2004).

Doenças autoimunes associadas à resposta humoral

Resultam da ligação de anticorpos autorreativos levando às respostas de hipersensibilidade tipo II e III. Normalmente são anticorpos do isotipo IgG, mas podem ocorrer também com IgM. As células T autorreativas estão presentes, mas sua função é apenas de ativação de células B autorreativas (MARRACK *et al*., 2001). Ocorre ativação do complemento e opsonização de células danificadas, promovendo respostas inflamatórias que aumentam o dano ao tecido próprio. São alguns exemplos: anemia hemolítica autoimune, síndrome de Goodpasture, febre reumática, tireoidite de Hashimoto, Lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide (TODD, 2010).

Doenças autoimunes associadas à resposta celular

As respostas de hipersensibilidade do tipo IV envolvem lesões mediadas por células que levam às doenças autoimunes. Pode ocorrer através dos macrófagos ativados por células T auxiliares ou por ação do LT citotóxico . Alguns exemplos são: diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reativa e artrite reumatoide (ABBAS, 2019).

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que o desenvolvimento de doenças autoimunes é decorrente de alterações no mecanismo de tolerância aos autoantígenos. Portanto evidencia a necessidade de mais estudos na área para compreendermos a gênese das doenças autoimunes e como poderemos atuar para evitar um desfecho desfavorável para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.; LA, P.S. Cellular and Molecular Inmunology: The Mayor Histocompatibility. 6 ta edición. 2007.Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet, v. 357, n. 9270, p. 1777-1789, June. 2001.

ABBAS, A.K. Cellular and Molecular Immunology. 9ª ed. Guanabara Koogan, 2019. p. 51-87; 315-337.

DELVES, P.J.; *et al.* Roitt's essential immunology. John Wiley & Sons, 2017.

DELVES, P.J.; ROITT, I. M. The immune system. New England journal of medicine, v. 343, n. 1, p. 37-49, July. 2000.

DI ROSA, F.; BARNABA, V. Persisting viruses and chronic inflammation: understanding their relation to autoimmunity. Immunological reviews, v. 164, n. 1, p. 17-27, Aug. 1998.

ERCOLINI, A.M.; MILLER, S.D. The role of infections in autoimmune disease. Clinical & Experimental Immunology, v. 155, n. 1, p. 1-15, Jan. 2009.

HORWITZ, M.S.; SARVETNICK, N. Viruses, host responses, and autoimmunity. Immunological reviews, v. 169, n. 1, p. 241-253, June. 1999.

MARRACK, P.; *et al.* Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature medicine, v. 7, n. 8, p. 899-905, Aug. 2001.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY J.R. C. Innate immunity. New England Journal of Medicine, v. 343, n. 5, p. 338-344, Aug. 2000.

MEDZHITOV, R.; *et al.* A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature, v. 388, n. 6640, p. 394-397, July. 1997.

MESQUITA JÚNIOR, D.; *et al.* Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 5, p. 552-580, Oct. 2010.

NUTT, S.; *et al.* The generation of antibody-secreting plasma cells. Nature Reviews Immunology, v. 15, n. 3, p. 160-171, Mar. 2015.

PARKIN, J.; COHEN, B. An overview of the immune system. The Lancet, v. 357, n. 9270, p. 1777-1789, June. 2001.

SAKAGUCHI, S.; *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. The Journal of Immunology, v. 155, n. 3, p. 1151-1164, Aug. 1995.

STOLP, J.; *et al.* Immune tolerance and rejection in organ transplantation. Immunological Tolerance, v. 1899, n. 8, p. 159-180, Jan. 2019.

TODD, I. Immunology basics. 7ª ed. Nottingham: Wiley-Black, 2017. p. 148-167.

ZHANG, J. T cell vaccination as an immunotherapy for autoimmune diseases. Cell Mol Immunol, v. 1, n. 5, p. 321-327, Oct. 2004.

SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO IMUNE, POLIENDOCRINOPATIA E ENTEROPATIA LIGADA AO X (IPEX)

FILIAÇÃO

[1]Prefeitura Municipal de Lorena, Lorena - São Paulo – Brasil.
[2]Universidade Federal de Lavras, Lavras - Minas Gerais – Brasil.

AUTORES

BRUNA PIASSI GUAITOLINI VARGAS[1]
MARINA ALVARENGA ANDRADE SIQUEIRA[2]

Palavras-chave: *síndrome de deficiência imunológica; poliendocrinopatia, enteropatia; desregulação imune.*

INTRODUÇÃO

Erros inatos de imunidade (EII), também chamados de imunodeficiências primárias (IDP), são doenças congênitas causadas por defeitos em diferentes componentes do sistema imune[1,2]. De causa hereditária, ocorrem por mutações monogênicas da linha germinativa que resultam em perda de expressão, perda de função ou ganho de função da proteína codificada. EII eram tradicionalmente considerados doenças raras, afetando cerca de 1/10.000 a 1/50.000 nascimentos. No entanto, com a descoberta contínua de novos EII e a definição aprimorada de fenótipos clínicos, a prevalência coletiva dessas condições é mais provável de ser entre 1/1.000 e 1/5.000. Na atual classificação do Comitê de Especialistas da União Internacional de Sociedades Imunológicas de 2019, estão documentadas as principais características clínicas e laboratoriais de 430 doenças denominadas como EII (BARGAZHI *et al.*, 2018; GAMBIERI *et al.*, 2018).

Os EII manifestam-se com maior suscetibilidade às doenças infecciosas, autoimunidade, doenças auto inflamatórias, alergia e malignidade[2]. Algumas formas de imunodeficiência se caracterizam principalmente por manifestações autoimunes, sendo denominadas doenças de desregulação autoimune. Dentre elas, as principais são: Síndrome de Chédiak-Higashi, Linfohistiocitose Hemofagocítica, Síndrome Linfoproliferativa ligada ao X, Síndrome Linfoproliferativa autoimune, Poliendocrinopatia autoimune I (APECED) e IPEX (BARGHAZI *et al.*, 2018).

A síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia (mais comumente diabetes *mellitus* insulino-dependente) e a enteropatia ligada ao X (IPEX) são síndromes de imunodeficiência primária rara, de herança recessiva e que afeta crianças, de um modo especial, lactentes do sexo masculino. A doença cursa com a tríade: enteropatia perdedora de proteínas, dermatite eczematosa e poliendocrinopatias, podendo ser fatal nos pacientes que não receberem o diagnóstico e tratamento precoces. A maioria das crianças tem outros fenômenos autoimunes, incluindo citopenias, hepatite

autoimune ou nefropatia. Linfadenopatia, esplenomegalia, alopecia, artrite e doença pulmonar podem estar relacionados à desregulação imunológica[3,4]. A apresentação fetal do IPEX pode ocorrer por hidropsia, intestino ecogênico, descamação da pele, restrição do crescimento intrauterino e acinesia fetal (GELLER *et al.*, 2015).

Infecções do trato gastrointestinal, pele e vias aéreas ocorrem em indivíduos com síndrome IPEX, além de infecções graves ou invasivas, incluindo sepse, meningite, pneumonia e osteomielite. Os patógenos mais comuns identificados foram *Staphylococcus, Enterococcus,* Citomegalovírus e Cândida *albicans*. As infecções graves em indivíduos com a síndrome IPEX são provavelmente uma complicação da supressão imunológica intensa e prolongada e não uma consequência de um sistema imunológico desequilibrado (MOREIRA *et al.*, 2017; GELLER *et al.*, 2015).

A síndrome IPEX foi descrita pela primeira vez em 1982 por Powell e cols., em uma grande família com 19 homens afetados em cinco gerações, com diarreia letal na maioria dos meninos nos primeiros meses ou anos da vida. É uma síndrome hereditária que decorre de mutações no gene *forkhead box protein* 3 (*FOXP3*), localizado no cromossomo *Xp11.23*. Este cromossomo codifica um fator de transcrição que regula o desenvolvimento das células T CD4+ CD25+, células T reguladoras (Treg) no timo que estão envolvidas na homeostase imune e na proteção contra autoimunidade (STRAKOVA *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2017).

Com o número crescente de pacientes IPEX diagnosticados ao longo do tempo, um grupo de pacientes assintomáticos ou pacientes apresentando inicialmente apenas DM 1 foi identificado. Com a progressão da doença, vários outros sintomas autoimunes surgem nos órgãos alvo, como no sistema hematopoiético, rins e fígado. Além disso, comprometimento neurológico, envolvimento respiratório e complicações cardíacas tem sido frequentemente observados, embora sua origem autoimune, ao invés de patogênese tóxica ou infecciosa, permaneça obscura e deve ser investigada em um estudo prospectivo (TAN *et al.*, 2018).

Os tratamentos atuais disponíveis para pacientes com IPEX incluem terapia de suporte, terapia imunossupressora e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)[3]. Sem imunossupressão agressiva ou transplante, a maioria dos pacientes afetados morre nos primeiros dois anos de vida devido a distúrbios metabólicos, má absorção grave ou sepse (STRAKOVA *et al.*, 2019; MOREIRA *et al.*, 2017; GELLER *et al.*, 2015).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021, por meio de pesquisas na base de dados P*ubMed*. Foram utilizados os descritores: síndrome de deficiência imunológica; síndrome IPEX; poliendocrinopatia; enteropatia; síndrome X-*like*, desregulação imune. Desta busca foram encontrados 12 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: estudos publicados originalmente na língua inglesa, entre os anos de 2018 e 2019. Foram considerados estudos multicêntricos e observacionais em longo prazo. Por se tratar de uma patologia rara, dados foram coletados em instituições de todo o mundo. Os

critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados apenas em resumo, artigos duplicados, relatos de caso, estudos de revisão, processo de randomização pouco claro ou mal descrito.

Após os critérios de seleção restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, abordando o diagnóstico e o tratamento em pacientes com quadro de síndrome IPEX.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Somando os três estudos avaliados nesta revisão sistemática, houve um envolvimento de 818 pacientes, sendo 18 crianças entre 0 e 19 anos de idade, com diagnóstico associado de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1). Todos os 818 pacientes envolvidos apresentavam características clínicas e imunológicas compatíveis com a síndrome IPEX, entretanto, nem todos os participantes fecharam o diagnóstico para tal doença como detalhado mais à frente.

No primeiro estudo de Barzaghi *et al*., (2018), a triagem para mutações genéticas no *FOXP3* foi realizada nos pacientes que cursaram com manifestações clínicas de início precoce ou graves, correspondentes à síndrome IPEX. Os resultados foram baseados no sequenciamento do gene *FOXP3*, classificando os pacientes em 2 grupos: aqueles com doença causada por mutações do *FOXP3* e aqueles sem mutações *FOXP3* identificáveis.

Noventa e seis pacientes com mutações de *FOXP3* foram incluídos, destes 41% tiveram início dos sintomas no primeiro mês de vida, 46% entre 1 mês e 1 ano, 10% após 1 ano de idade e para 3% dos pacientes, o tempo de início não estava disponível. O tempo médio para o diagnóstico (tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico genético) foi de 14 meses, no entanto, o número de pacientes com IPEX diagnosticados por ano mostra uma tendência de aumento. Neste mesmo estudo, como forma de classificar em grupos, um sistema de pontos foi utilizado, variando entre 0 e 5, sendo 1 ponto atribuído para a presença de cada uma das seguintes alterações: diarreia intratável, desnutrição, hepatopatia, comprometimento respiratório e disfunção renal. A seleção destes parâmetros foi ditada por sua relevância em afetar a morbidade e sobrevida dos doentes (BARZAGHI *et al.*, 2018).

Dos 96 pacientes incluídos neste estudo, 34 receberam imunossupressão e 58 foram submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Quatro pacientes com mutações de *FOXP3* melhoraram espontaneamente, não necessitando de imunossupressão ou porque eram assintomáticos e foram excluídos desta análise. Dos 58 pacientes que foram submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), 7 necessitaram de um segundo transplante e 1 paciente recebeu três vezes o TCTH. A maioria dos pacientes IPEX respondeu, pelo menos temporariamente, à combinação de esteroides com ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus. No entanto, muitos pacientes tinham apenas respostas marginais ou fracas à terapia apenas com esteroides (BARZAGHI *et al.*, 2018).

Em um segundo estudo de Gambineri *et al*., (2018), foram investigadas as características clínicas, imunológicas e a base molecular de 173 pacientes com fenótipo compatível com IPEX. Metade do grupo tinha IPEX causado por uma mutação patogênica no gene *FOXP3* e a outra metade

não. Na coorte IPEX foi possível vincular certas características clínicas com o tipo de mutação e a localização da variante no gene *FOXP3*.

A apresentação mais comum sugestiva do diagnóstico de síndrome IPEX permaneceu com a tríade clássica de enteropatia, DM 1 e eczema para a maioria dos pacientes que tiveram início no período neonatal. Envolvimento gastrointestinal e eczema, mas não DM 1, foram as características dominantes da apresentação da doença após 1 mês de idade. No entanto, o *déficit* de crescimento era uma marca registrada da doença e às vezes era a única manifestação inicial após o primeiro mês. Após 1 ano de idade, a doença também pode se apresentar com nefropatia ou hepatite, sendo considerada atípica no início (GAMBINERI *et al.*, 2018).

Dos achados laboratoriais, a proporção de células Treg foi avaliada por citometria de fluxo, e encontrava-se disponível em apenas alguns pacientes. Já o FOXP3 mostrou uma ampla gama de expressão. As biópsias intestinais frequentemente mostravam envolvimento simultâneo de vários locais: o alvo mais comum era o intestino delgado, seguido pelo intestino grosso, estômago e esôfago. Os infiltrados inflamatórios eram geralmente polimórficos com predomínio de linfócitos e eosinófilos. A atrofia das vilosidades permaneceu a marca registrada da enteropatia IPEX. Doze pacientes foram testados positivamente para autoanticorpos associados ao DM 1, mesmo sem ter a doença. Assim, os marcadores histológicos e sorológicos foram indicativos do diagnóstico apenas quando considerados em conjunto com as manifestações clínicas (GAMBINERI *et al.*, 2018).

Vinte pacientes receberam inibidores da calcineurina, seja ciclosporina ou tacrolimus com benefício em 40% dos pacientes. Seis deles também receberam esteroides concomitantes e 3 receberam esteroides e não inibidores da calcineurina. Entre os pacientes tratados com não inibidores da calcineurina, 15 receberam rapamicina e 19 receberam outros agentes imunossupressores, incluindo azatioprina, metotrexato, micofenolatomofetil, mesalazina, sulfassalazina e mercaptopurina. A combinação de esteroides com inibidores da calcineurina, não inibidores da calcineurina ou ambos (12 de 21 pacientes), raramente (1 de 12 pacientes) levou à remissão da autoimunidade (GAMBINERI *et al.*, 2018).

A taxa de sobrevida global estimada para pacientes transplantados em 15 anos foi de 73,2%. A maioria dos óbitos ocorreu nos primeiros meses após o TCTH devido a infecções. A análise multivariada mostrou que o tipo de condicionamento, tipo de doador e idade no momento do transplante não influenciaram significativamente na sobrevida. A porcentagem de pacientes que resolveram completamente a autoimunidade ou tinham apenas DM 1 foi maior em pacientes transplantados do que naqueles que receberam imunossupressor, embora não significativamente. Da mesma forma, a persistência ou o início de novas manifestações autoimunes foi significativamente menor em pacientes que sobreviveram ao TCTH do que sob tratamento com imunossupressor, mostrando que o imunossupressor não previne a progressão da doença (GAMBINERI *et al.*, 2018).

Neste mesmo estudo, o TCTH foi realizado em 40 pacientes IPEX e 15 pacientes semelhantes a IPEX. Nove pacientes com IPEX (22,5%), mas apenas 1 com síndrome semelhante à IPEX morreram pós-transplante e por complicações relacionadas à doença. A maioria dos pacientes sobreviventes teve resolução da enteropatia e doença de pele pós-transplante, enquanto aqueles com DM 1, quando presente no momento do transplante, persistiram com a doença (GAMBINERI *et al.*, 2018).

Os dados demonstram que os pacientes transplantados antes do primeiro ano de idade tendem a ter uma sobrevida menor (embora sem significância estatística), o que pode refletir um estado de doença mais grave ou uma sensibilidade aumentada aos agentes condicionantes. No geral, esses dados apontam para a necessidade de otimizar a condição clínica do paciente e considerar o transplante antes da progressão da doença, pois dessa forma há maior chance de sobrevida e menos riscos de complicações (GAMBINERI *et al.*, 2018).

O terceiro e último estudo da autora Strakova *et al.*, (2019), faz um questionamento quanto ao rastreamento de diabetes autoimune monogênico entre crianças com DM 1 e doenças autoimunes, entre elas a síndrome IPEX. A coorte foi composta por 549 crianças e adolescentes com diabetes, dos quais 519 eram menores de 18 anos e tinham DM 1 autoimune confirmado pela positividade de pelo menos um autoanticorpo específico no momento do diagnóstico. Todos os 519 pacientes foram tratados com insulina desde o diagnóstico.

Das 519 crianças e adolescentes com diabetes autoimune aparente, 135 (26%) tinham pelo menos uma condição autoimune adicional. Destes, a doença autoimune da tireoide (AITD) ou doença celíaca (DC) foram as condições autoimune mais comuns, respondendo por 86 (64%) e 31 (23%) dos 135 pacientes, respectivamente. Nenhum dos pacientes apresentaram doença de Addison. Os 18 pacientes restantes (18/135, 13%) tinham diabetes autoimune e AITD e DC (7 pacientes) ou outras doenças autoimunes concomitantes com ou sem AITD ou DC. Estes 18 pacientes foram investigados para diabetes autoimune monogênico por sequenciamento de todo o exoma (WES). Foi confirmado uma forte suspeita clínica de diabetes autoimune monogênico em 4 pacientes, sendo 1 com forte suspeita para síndrome IPEX. Com base no diagnóstico genético e fenótipo clínico grave, TCTH foi indicado em 3 desses 4 pacientes afetados, especificamente neste com características clínicas da síndrome IPEX. O paciente em questão entrou em remissão da doença, exceto pelo DM 1 que se manteve em tratamento com insulina (STRAKOVA *et al.*, 2019).

Por ser uma condição de saúde rara e pouco descrita na literatura, identificamos poucas referências sobre o tema, justificando com isso a escassez de trabalhos no presente estudo.

CONCLUSÃO

Esta revisão confirmou a importância do diagnóstico precoce da síndrome IPEX como forma de aumentar a sobrevida dos pacientes. Por se tratar de uma síndrome rara, mais estudos ainda são necessários, mas é possível concluir que a intervenção precoce com transplante de medula óssea é o ponto chave para o sucesso terapêutico comparado às medidas mais conservadoras.

Os estudos demonstram que apesar da eficácia do tratamento da síndrome como um todo, pacientes com DM 1 mantiveram a patologia mesmo após transplantados. Pacientes transplantados com 1 ano de idade ou mais, tiveram uma menor sobrevida quando comparados aqueles diagnosticados mais precocemente. Contudo, é válido destacar que o sucesso terapêutico pós-transplante de medula óssea varia de acordo com as condições clínicas do paciente no momento, em especial naqueles que já possuem comprometimento grave de órgãos-alvo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARZAGHI, F.; *et al.* Long-term follow-up of ipex syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. J Allergy Clin Immunol, v. 141, n. 3, p. 1036-1049, Mar. 2018.

GAMBINERI, E.; *et al.* Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (ipex) syndrome. Frontiers In Immunology, v. 9, n. 2411, p. 1-18, Nov. 2018.

GELLER, M.; SCHEINBERG, M.A. Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MOREIRA, I.F.; *et al.* Síndrome de desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX): a importância da história familiar para o diagnóstico precoce. Arq Asma Alerg Imunol, v. 1, n. 3, p. 311-315, jul. 2017.

STRAKOVA, V.; *et al.* Screening of monogenic autoimmune diabetes among children with type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases: is it worth doing? J Pediatr Endocrinol Metab, v. 32, n. 10, p. 1-7, Aug. 2019.

TAN, Q.K.G.; *et al.* IPEX syndrome. GeneReviews, Seattle, 1993-2020, p. 1-21, July. 2018.

TANGYE, S.; *et al*. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. Journal Of Clinical Immunology, Nova York, v. 01, n. 40, p. 24-64, Jan. 2020.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO I

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora.

AUTORES

ÁLVARO MACIEL CAMPOS RESENDE[1]
FÁBIO GIANCOLI JABOUR [1]
GABRIELA CARNEIRO NEVES [1]
GABRIELA DE PAULA FAGUNDES NETTO [1]
HENRIQUE MOTA DIAS GABRIEL DA SILVA [1]
HUGO DUARTE MASCARENHAS DE CASTRO[1]
PAULA GOUVÊA ABRANTES [1]
RAFAEL MATOSO DE OLIVEIRA FIGUEIREDO [1]

Palavras-chave: *síndrome poliglandular tipo I; imunologia; endocrinologia.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I (SPA-I), SPA juvenil ou poliendocrinopatia autoimune candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) é uma doença autoimune rara, de caráter genético autossômico recessivo e monogênica. Esta doença se origina a partir de uma mutação no gene regulador autoimune (AIRE), resultando em um comprometimento na deleção de linfócitos T autorreativos pelo timo. Por conseguinte, vários tecidos glandulares são atingidos, o que ocasiona uma miscelânea de manifestações clínicas. Aparentemente, os tecidos atingidos não compartilham de uma molécula específica que justifique a ativação da autoimunidade periférica, corroborando para hipótese de que moléculas distintas dos órgãos-alvo apresentam capacidades maiores ou menores de ativar células autorreativas (EISENBARTH; GOTTLIEB, 2004). No entanto, as mutações no gene AIRE, isoladamente, não explicam a diversidade de fenótipos relacionados à síndrome, indicando que outros fatores genéticos e ambientais possam estar envolvidos (SHIKAMA *et al.*, 2009).

A prevalência da SPA-I é variável, mas mundialmente é estimada em 1:100.000. É mais comum entre populações historicamente isoladas, como finlandeses, sardos e judeus iranianos, onde a prevalência pode atingir 1: 9.000 (KISAND; PETERSON, 2015). Em relação ao gênero, existe uma pequena predominância no sexo feminino na proporção de até 3:2 (BETTERLE *et al.*, 1998).

A SPA-I tipicamente se inicia na infância, por volta dos 5 anos com o surgimento de candidíase mucocutânea crônica e com a diminuição da absorção intestinal (SHIKAMA *et al.*, 2009). As manifestações endocrinológicas mais recorrentes são o hipoparatireoidismo e a insuficiência adrenal, constituindo juntamente com a candidíase, a tríade clássica da doença,

presente em 50% de todos os casos (WEILER *et al.*, 2012), sendo de enorme destaque para o diagnóstico da síndrome. Contudo, outras doenças endócrinas e não endócrinas podem se desenvolver ao longo da vida do indivíduo, como diabetes *mellitus* tipo 1, anemia perniciosa, hipotireoidismo, complicando o quadro e levando às preocupações crônicas para o paciente com SPA-I. Essa realidade acaba por exigir tratamentos diversos, o constante acompanhamento médico para o controle de disfunções presentes e a triagem de possíveis novas complicações.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi revisar a etiologia, as principais manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento adequado da síndrome poliglandular autoimune tipo I.

MÉTODO

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e descritivo, realizada no mês de janeiro de 2021. A busca por referencial teórico ocorreu nas bases de dados *PubMed, ScienceDirect, Scopus, Scielo e Lilacs.* Utilizou-se os descritores em ciências da saúde (DECS): síndrome poliglandular autoimune; síndrome poliglandular autoimune do tipo I; endocrinologia; fisiopatologia; diagnóstico; terapêutica; com o emprego dos descritores booleanos *and* e *or*. Os critérios de elegibilidade constaram de artigos publicados a partir de 1984, que versavam sobre a síndrome poliglandular autoimune do tipo I, publicados nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos cujo objetivo principal não era o estudo da síndrome poliglandular autoimune do tipo I. Desta busca resultaram 18 artigos que foram submetidos à leitura aprofundada para a coleta de dados. Os resultados apresentam uma descrição da SPA-I, dividida em etiologia e fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia e fisiopatogenia

A fisiopatologia molecular da SPA-I ainda não foi completamente elucidada. Entretanto, a maioria das evidências apontam para a relação com a mutação do gene regulador autoimune (AIRE) no cromossomo 21, sendo a maioria delas hereditárias com padrão autossômico recessivo (CUTOLO, 2014; ALIMOHAMMADI *et al.*, 2008). Esse gene atua na tolerância central e periférica a antígenos, sendo altamente expresso em órgãos e tecidos relacionados com a imunidade, prevalecendo nas células epiteliais da medula do timo (GUO *et al.*, 2018). Já se sabe que determinadas manifestações clínicas estão associadas à ocorrência de mutações específicas, como a frequência aumentada de candidíase mucocutânea e a mutação R257X, alopecia, mutação com deleção de 967-979del13, tireoidite e a mutação G228W. Apesar dessas evidências, alguns fenótipos não foram consistentemente atrelados às mutações, o que foi realçado pelos diferentes quadros clínicos apresentados por irmãos com a mesma alteração genética (WEILER *et al.*, 2012).

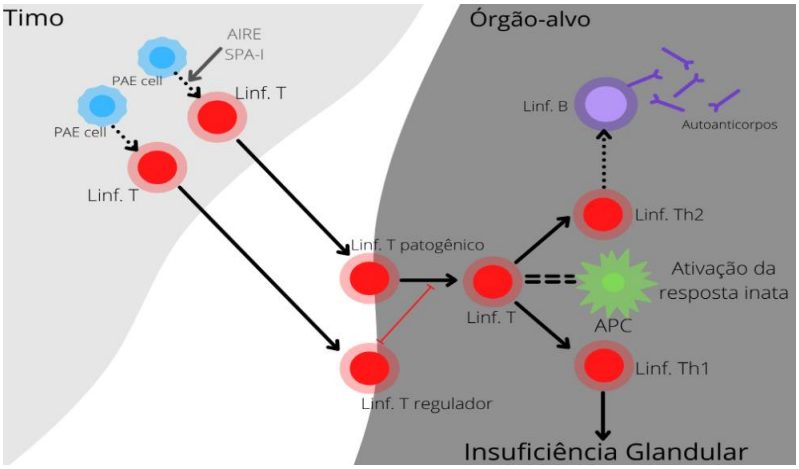
Por outro lado, o fator genético está relacionado com a gênese da autoimunidade, perda da tolerância imunológica aos peptídeos do próprio organismo, que é essencial para o desenvolvimento da síndrome. Uma vez que, os clones de linfócitos T $CD4^+$ reconhecem um autopeptídeo e se

expandem, a autoimunidade pode ser estabelecida, seja por citocinas que favorecem a inflamação ou por doenças mediadas por anticorpos. A probabilidade de formação de um linfócito T autorreativo é determinada tanto no timo pela tolerância central com grande influência do gene AIRE, como na periferia pela tolerância periférica, com grande influência do gene HLA (antígeno leucocitário humano) (EISENBARTH; GOTTLIEB, 2004). Então, as mutações do AIRE favorecem o escape de linfócitos T autorreativos para a periferia, propiciando o ataque multissistêmico.

Ainda em relação aos fatores genéticos e imunológicos, alguns estudos levantaram a hipótese de que alguns polimorfismos do gene HLA pareciam estar envolvidos com o fenótipo da síndrome. Entretanto, essa relação parece ser mais fraca do que em outras doenças autoimunes mais comuns na população (WEILER *et al.*, 2012).

As evidências demonstram que, além da autoimunidade ser regulada por linfócitos T, os pacientes possuem uma gama variada de autoanticorpos contra proteínas expressas nos órgãos afetados, sobretudo contra enzimas intracelulares (Tabela 1). Estes podem ser úteis no diagnóstico da síndrome, já que podem estar presentes antes das manifestações clínicas (WEILER *et al.*, 2012). Foi constatado que 100% dos pacientes com SPA-I expressavam autoanticorpos reativos ao interferon-ômega (IFN-ômega) e a maioria expressando autoanticorpos reativos ao interferon-alfa (IFN-alfa) (MELONI *et al.*, 2008). Os títulos de anti-IFN são elevados no início do quadro e persistem por vários anos, independentemente de qual tipo de mutação do AIRE, do gênero e da etnia do paciente, além das manifestações preponderantes da síndrome (WEILER *et al.*, 2012). O modelo patogênico da SPA-I pode ser esquematizado como mostra a Figura 1.

Figura 1: Modelo patogênico da SPA-I.



Fonte: adaptado de Eisenbarth; Gottlieb (2004). **Legenda:** A doença é determinada por um subgrupo de células T que reconhecem um ou mais peptídeos do órgão alvo. Esses peptídeos se ligam às estrias de moléculas HLA e são apresentados para linfócitos T. Linfócitos B são estimulados por essas células T e sintetizam autoanticorpos. A expressão de antígenos periféricos e de peptídeos dos órgãos alvo no timo influenciam o equilíbrio entre as células T regulatórias (Treg) ou patogênicas. A imunidade inata se relaciona com o segundo sinal necessário para ativação de linfócitos T por antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígeno (APC). AIRE: gene regulador autoimune; SPA-I: síndrome poliglandular autoimune do tipo I; PAE *cell*: célula apresentadora de antígeno periférico no timo; APC: célula apresentadora de antígeno; Linf Th2: Linfócito T helper tipo 2: Linf Th1: Linfócito T auxiliador do tipo 1.

Resumidamente, a hipótese do desenvolvimento da fisiopatologia da SPA-I é de que mutações no gene AIRE levariam à perda da expressão e apresentação de antígenos periféricos no timo, o que resultaria na diminuição da deleção de linfócitos T autorreativos. Sendo assim, pacientes com SPA-I expressariam autoanticorpos consistentes e perda de tolerância periférica generalizada, o que ocasionaria reações com diversos autoantígenos, sendo observado pela presença de padrões particulares de autoanticorpos relacionados à síndrome (CUTOLO, 2014).

Manifestações clínicas

A SPA-I é um distúrbio multissistêmico e suas manifestações são diversas, com frequências variando entre os indivíduos de acordo com a idade de surgimento, o que faz com que o conhecimento da existência de múltiplas sintomatologias seja importante para identificação precoce da doença. A tríade, candidíase mucocutânea (CMC), hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal, são as características principais da SPA-I de grande importância diagnóstica, devido à alta prevalência dessas manifestações e pela incidência precoce, principalmente da CMC que frequentemente é a primeira a ser identificada (WEILER *et al.*, 2012). No entanto, raramente a doença se limita a essas apresentações, sendo que o indivíduo com SPA-I apresenta em média 4 ou 5 manifestações, com uma variação que pode atingir de 1 a 20 sintomas distintos (HUSEBYE *et al.*, 2018). Vale notar que, as manifestações variam entre as diferentes populações estudadas, de forma que um sintoma considerado atípico em determinado grupo pode ser mais frequente em outro.

A CMC é a afecção mais característica da SPA-I, podendo acometer até 100% dos pacientes com essa doença e, usualmente, é a primeira manifestação a ser identificada, estando presente em mais da metade dos indivíduos antes mesmo de completarem cinco anos de idade. Além disso, a presença de anticorpos anti-IL-22 e anti-IL-17F apresentou uma relação significativa com a doença (FERRE, 2016; AHONEN *et al.*, 1990). A CMC geralmente é crônica, podendo ser recorrente em alguns casos e sua apresentação é mais comumente oral, com queilite angular em casos mais amenos; inflamação intensa e distúrbios atróficos nos casos mais graves. Pode acometer também o esôfago, cursando com odinofagia e disfagia (PERHEENTUPA, 2002). Outras apresentações incluem o acometimento de unhas, pele e intestino, esta última levando à dor abdominal e diarreia. A forma crônica é potencialmente carcinogênica, com alguns casos de diagnóstico de carcinoma de células escamosas da boca e esôfago após os 25 anos de idade (HUSEBYE *et al.*, 2009). Na quase totalidade dos casos não há apresentação sistêmica da candidíase.

O hipoparatireoidismo é o distúrbio endocrinológico mais frequente na SPA-I, sendo que em determinadas populações pode ser mais comum que a CMC e é identificado, em média, entre os 5 e 6 anos de idade (FERRE, 2016; PERHEENTUPA, 2002). A condição se manifesta através de hipocalcemia que leva à alguns sintomas inespecíficos como parestesia e câimbras. Convulsões podem ocorrer nos casos mais graves e o surgimento de hipomagnesemia pode complicar o caso (WEILER *et al.*, 2012). A insuficiência adrenal ou doença de Addison, normalmente surge entre os 5 e 15 anos de idade com prevalência de 40% entre os pacientes com 10 anos, afetando de forma difusa as três camadas do córtex (PETERSON, 2020; HUSEBYE, 2020; HUSEBYE *et al.*, 2009). Essa condição se caracteriza por fadiga, hipotensão, perda de peso e hiperpigmentação da pele com

exames indicando baixos níveis de cortisol e aldosterona e altos níveis de hormônio adrenocorticotrófico e renina. Vale ressaltar que, o hipocortisolismo e hipoaldosteronismo surgem em momentos distintos da vida do paciente. A insuficiência adrenal é uma condição potencialmente fatal e deve ser diagnosticada antes do indivíduo se tornar sintomático (WEILER *et al.*, 2012; HUSEBYE *et al.*, 2009).

Além da tríade clássica, a SPA-I apresenta diversas outras manifestações. A hipoplasia de esmalte dentário possui alta prevalência, podendo atingir mais de 60% dos indivíduos até os 10 anos de idade e mais de 80% em idade adulta. Disfunções intestinais também são frequentes, apresentando mais de 80% de prevalência entre os indivíduos e cursando com diarreia ou constipação, crônicas ou recorrentes e síndromes de má absorção (FERRE, 2016; HUSEBYE *et al.*, 2009). O hipogonadismo se apresenta entre 12 a 60% dos indivíduos com SPA-I, numa relação de 3 mulheres para cada homem. Metade das pacientes do sexo feminino pode apresentar amenorreia primária com ausência ou interrupção precoce do desenvolvimento da puberdade (WEILER *et al.*, 2012). Outras manifestações endócrinas menos comuns incluem diabetes tipo I e hipotireoidismo. Entre as não-endócrinas podem ocorrer: vitiligo, alopecia, hepatite autoimune, gastrite autoimune associada à deficiência de vitamina B12, pneumonite e asplenia que podem suscitar infecções atípicas.

Diagnóstico

O diagnóstico da SPA-I é realizado normalmente pela presença de pelo menos duas manifestações pertencentes a tríade clássica da doença: candidíase mucocutânea crônica, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal e suas correspondentes confirmações clínicas. Sendo que, por ser uma doença que se desenvolve ao longo dos anos, o acompanhamento médico longitudinal é imprescindível para a caracterização completa da síndrome. Esse acompanhamento se torna ainda mais importante, uma vez que, outras condições autoimunes podem estar presentes. Essa triagem também é sugerida aos pacientes com menos de 30 anos de idade que apresentem uma ou mais das seguintes condições: candidíase mucocutânea crônica ou recorrente, hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal, doença gastrointestinal crônica caracterizada por constipação, diarreia ou esteatorreia, vitiligo, alopecia, ceratoconjuntivite ou edema urticariforme (CUTOLO, 2014). Outro critério para diagnóstico utilizado é a apresentação de um dos componentes da tríade de manifestações clínicas associado ao histórico de um irmão que tenha SPA-I (BRUSERUD *et al.*, 2016).

Entretanto, dados recentes apontam que esses critérios são incompletos, devido ao espectro amplo de manifestações fenotípicas relacionadas à mutação no gene AIRE e, portanto, cada vez mais apresentações não clássicas da SPA-I estão sendo relatadas (GUO *et al.*, 2018). Em pesquisas realizadas na América do Norte constatou-se que, apesar da maioria dos pacientes apresentarem a tríade de sintomas clássicos, o diagnóstico demorava em média 7,38 anos para ser concluído, mesmo que o paciente apresentasse outras manifestações não clássicas da doença. Isso resultou na proposta de uma outra forma de diagnóstico, adicionando três outras manifestações à tríade clássica da SPA-I, sendo elas: a erupção urticária, a disfunção intestinal e a hipoplasia de esmalte. O estudo relatou

que dessa forma o diagnóstico poderia ser feito quatro anos antes, em média, possibilitando a ação terapêutica e um acompanhamento muito mais dedicado. Fatores que são essenciais para o prognóstico da doença, além de levantar a necessidade de novos estudos para o aperfeiçoamento diagnóstico da síndrome (FERRE, 2016).

Nesse contexto, se torna cada vez mais relevante a análise genética e a detecção de autoanticorpos no diagnóstico de SPA-I, uma vez que, muitos dos portadores da síndrome são diagnosticados somente na vida adulta ou nunca (BRUSERUD *et al.*, 2016). A partir da suspeita clínica, a pesquisa de autoanticorpos relacionados à endocrinopatia subjacente pode ser realizada tanto pela pesquisa genética de mutações no gene AIRE, que se presentes, também confirmam diagnóstico. A pesquisa por mutações genéticas se torna especialmente relevante, uma vez que, são encontradas em mais de 95% dos casos da doença, tornando-a o maior indicativo de SPA-I (HUSEBYE; ANDERSON, 2010). Altos títulos de anticorpos neutralizantes de INF-alfa e INF-beta também são encontrados em praticamente todos os portadores da síndrome, independentemente de sexo, do tipo de mutação do gene AIRE, de fatores étnicos e da apresentação da doença, atingindo valores de sensibilidade e especificidade superiores a 98%. Pacientes que apresentam infecção crônica por cândida desenvolvem autoanticorpos contra citocinas IL-17A, IL-17F e IL-22, o que justifica a etiologia da susceptibilidade destes pacientes ao fungo. Ademais, em pacientes com insuficiência adrenal primária e com hipoparatireoidismo podem ser encontrados anticorpos contra as enzimas 21-hidroxilase e 17α-hidroxilase e contra o gene NALP5, respectivamente (WEILER *et al.*, 2012). Outros antígenos alvos de autoanticorpos foram relacionados às diversas manifestações da doença (Tabela 1).

O avanço na área de pesquisa genética e dos autoanticorpos vem se provando essencial para o diagnóstico e caracterização da SPA-I, uma vez que, a detecção dos autoanticorpos precede o aparecimento da manifestação relacionada, realçando ainda mais a importância de um bom acompanhamento. Ressalta-se a importância de estar atento para diagnósticos diferenciais de doenças que causam disfunções endócrinas múltiplas, como disfunções do eixo hipotálamo-hipófise e, outras doenças endócrinas metabólicas coincidentes de origem autoimune. Afinal, a maioria dos autoanticorpos identificados não são específicos da SPA-I e seus respectivos papéis na fisiopatologia continuam desconhecidos (KISAND; PETERSON, 2015). Esses aspectos são de grande relevância para o diagnóstico correto e precoce desta síndrome, possibilitando o tratamento e manejo adequados, prevenindo desfechos piores que, se não identificados, podem ser fatais.

Tabela 1: Antígenos relevantes na SPA-I e suas doenças correspondentes.

Componentes da SPA-I	Antígenos
Insuficiência adrenal	21-OH, 17α-OH, scc
Hipogonadismo	scc, 17α-OH, TSGA10
Hipoparatiroidismo	NALP5, CaSR
Hipotireoidismo	TPO, Tg
Diabetes tipo 1	GAD65, IA-2, insulina21-OH: 21-hidroxilase,
Disfunção gastrointestinal	TPH, HDC, GAD65
Hepatite autoimune	CYP1A2, CYP2AC, AADC, TPH, HDC
Gastrite autoimune	Fator intrínseco, ATPase H+/K+
Doença pulmonar	KCNRG
Vitiligo	Melanócito, SOX9, SOX10, AADC
Alopecia	TH, Folículos pilosos
Candidíase	IL-17A, IL-17F, IL-22

Proteína tirosina fosfatase, TPH: triptofano hidroxilase, HDC: histidina descarboxilase, CYP1A2 e CYP2AC: citocromos P450 1A2 e 2A6, AADC: l-aminoácido aromático descarboxilase, TH: tirosina hidroxilase.

Fonte: Adaptado de Weiler *et al.*, (2012).

Tratamento

Em virtude da complexidade da condição, os pacientes portadores de SPA-I devem ser acompanhados por equipes multidisciplinares, exigindo no mínimo, duas visitas ao ano. Enquanto os portadores de mutações assintomáticas pelo menos uma visita anualmente (HUSEBYE *et al.*, 2018). O tratamento é baseado nas amplas manifestações da síndrome, para tal, a estratégia terapêutica deve ser personalizada de acordo com o órgão afetado. Em geral, inclui a terapia anti-infecciosa, de reposição hormonal e imunossupressora (GUO *et al.*, 2018).

O controle da candidíase oral é fundamental para a prevenção de câncer e deve ser associado a medidas não farmacológicas, como higiene adequada, cessação do tabagismo e do etilismo. Para a terapia anti-infecciosa medicamentosa, recomenda-se preparações orais de nistatina e anfotericina B, uma vez que, pelo uso contínuo de preparações azólicas, enfrenta-se um risco importante de resistência. Além disso, essas inibem a esteroidogênese, precipitando a insuficiência adrenal, especialmente nos pacientes com doença de Addison não diagnosticada (HUSEBYE *et al.*, 2018, 2009). Em virtude da resistência, reação cruzada com outras drogas e toxicidade sistêmica das drogas antifúngicas atuais, algumas terapias alternativas têm emergido, como anticorpos anti-cândida, vacinas, terapia com citocinas ou combinadas (PAULOVICOVÁ *et al.*, 2014).

Quanto ao hipoparatireoidismo, usa-se derivados de vitamina D associado à suplementação de cálcio e magnésio. A má absorção concomitante pode dificultar o controle. O PTH pode ser administrado por múltiplas injeções ou bombas, entretanto, o seu uso não é recomendado pela ausência de evidências na literatura verificando a eficácia e risco de desenvolvimento de osteossarcoma (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Nesse sentido, a suplementação de cálcio deve ser feita fora dos horários das refeições, por inibir a absorção de magnésio. A dieta rica em nozes, grãos integrais, vegetais, frutas, peixes e carnes pode ser suficiente para adequar os níveis de magnésio, entretanto, caso a meta não seja alcançada, deve ser feita a suplementação junto às refeições (HUSEBYE *et al.*, 2009). O monitoramento do cálcio sérico e na urina é fundamental, tanto para verificar se as metas foram atingidas, quanto para avaliar o risco de hipercalcemia (GUO *et al.*, 2018; HUSEBYE *et al.*, 2009).

A abordagem da insuficiência adrenal deve ser individualizada e tem como objetivos a segurança, mesmo em casos de doenças ou estresse, além do bem-estar do paciente. A reposição de glicocorticoide, administrado como uma preparação de hidrocortisona em doses próximas das fisiológicas deve ser feita duas ou três vezes ao dia, idealmente ao acordar, no horário do almoço e no início da noite. Pode ocorrer períodos de má absorção, como em quadros de diarreia e estresse físico e emocional, infecções, cirurgias e infarto agudo do miocárdio. Estas condições podem demandar o aumento emergencial nas doses, o que deve ser instruído previamente ao paciente. Em caso de deficiência de aldosterona, a substituição de mineralocorticoide é feita por dose única diária de fludrocortisona. Ademais, aconselha-se o aumento da ingesta oral de sal e o monitoramento da pressão arterial e dos eletrólitos séricos. A corticoterapia pode afetar os níveis de cálcio e glicose, o que deve ser atentado para o manejo do hipertireoidismo e do diabetes *mellitus* (HUSEBYE *et al.*, 2009; GUO *et al.*, 2018).

A terapia de reposição hormonal pode incluir estrogênio para as mulheres e testosterona para os homens, na presença de hipogonadismo hipergonadotrópico. Hipotireoidismo e diabetes do tipo 1, também associadas à SPA-I necessitam de reposição com hormônio tireoidiano e insulina, respectivamente. Os agentes imunossupressores como corticoides combinado ou não à azatioprina, ciclosporina, metotrexato e micofenolato de mofetila, são recomendados para tratamento de hepatite autoimune, enteropatia autoimune, nefrite tubulointersticial e doença pulmonar intersticial associadas à SPA-I. O uso de terapias biológicas como anticorpos monoclonais anti-CD52, anti-CD20 e anti-TNF-alfa, foram descritos como eficazes nos casos refratários às medicações convencionais. Entretanto, a terapia imunossupressora requer a avaliação dos benefícios e riscos, bem como a predisposição às infecções (GUO *et al.*, 2018).

Ademais, por conta da manifestação de asplenia e, consequentemente, o risco de infecções atípicas, é indicada a imunização para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo B e *Influenza* (HUSEBYE *et al.*, 2018). Por fim, ressaltando as diversas manifestações presentes na SPA-I, o manejo de qualquer outra manifestação deve ser individualizado, por meio da monitorização, acompanhamento e tratamento adequados e específicos para cada apresentação, como inflamação de órgãos-alvo e acometimento de pele.

CONCLUSÃO

A Síndrome poliglandular autoimune do tipo I é uma doença de origem genética e altamente debilitante. Sua fisiopatogenia ainda não foi totalmente elucidada, mas sabe-se que os defeitos genéticos ocasionados pela síndrome levam à uma deficiente seleção negativa de linfócitos T autorreativos. Por apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, combinadas à baixa prevalência, possui um diagnóstico desafiador e, muitas vezes, não considerado. A suspeita ocorre, principalmente, quando existem pelo menos dois componentes da tríade sindrômica (candidíase, hipoparatioreoidismo e insuficiência adrenal).

A confirmação laboratorial se dá através da dosagem de autoanticorpos referentes a cada tipo de apresentação, no entanto, esses métodos possuem baixa especificidade. Dessarte, existem evidências que tem permitido a identificação de autoanticorpos contra interferon-alfa e beta, os quais possuem valores satisfatórios de sensibilidade e especificidade. Portanto, o conhecimento da sintomatologia clássica, assim como da evolução da doença são cruciais para um diagnóstico clínico precoce e o tratamento eficiente que deve contemplar uma estratégia terapêutica abrangente, planejada para as manifestações da síndrome específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHONEN, P.; *et al.* Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Engl J Med, v. 322, n. 26, p. 1829-1836, Jun. 1990.

ALIMOHAMMADI, M.; *et al.* Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. N. Engl. J. Med, v. 358, p. 1018-1028, Marc. 2008.

BETTERLE, C.; *et al.* Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. J. Clin. Endocrinol. Metab, v. 83, p. 1049-1055, Apr. 1998.

BRUSERUD, O.; *et al.* A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J. Clin. Endocrinol. Metab, v. 101, p. 2975-2983, Aug. 2016.

CUTOLO, M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmun. v. 13, p. 85-89, Feb. 2014.

EISENBARTH, G.S.; GOTTLIEB, P.A. Medical progress: autoimmune polyendocrine syndromes. N. Engl. J. Med, v. 350, p. 2068-2079, May. 2004.

FERRE, E.M.N.; *et al.* Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. JCI Insight, v. 1, p. 1-18, Aug. 2016.

GUO, C.J.; *et al.* The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). Autoimmun, v. 17, p. 78-85, Jan. 2018.

HUSEBYE, E.S.; ANDERSON, M.S. Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Clues to Type 1 Diabetes Pathogenesis. Immunity, v. 32, p. 479-487, Apr. 2010.

HUSEBYE, E.S.; *et al.* Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med, v. 378, n. 12, p. 1132-1141, Marc. 2018.

HUSEBYE, E.S.; *et al.* Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J. Intern. Med, v. 265, p. 514-529, May. 2009.

KISAND, K.; PETERSON, P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. J. Clin. Immunol, v. 35, p. 463-478, Aug. 2015.

MELONI, A.; *et al*. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. J. Clin. Endocrinol. Metab, v. 93, p. 4389-4397, Nov. 2008.

PAULOVICOVÁ, L.; *et al*. Immunological basis of anti-Candida vaccines focused on synthetically prepared cell wall mannan-derived manno-oligomers. Microbiol. Immunol, v. 58, p. 545-551, Oct. 2014.

PERHEENTUPA, J. APS-I/APECED: The clinical disease and therapy. Endocrinol. Metab. Clin. North Am, v. 31, p. 295-320, Jun. 2002.

PETERSON, P. H.E.S. Polyendocrine syndromes. *In*: ROSE, N.R., (editors). The autoimmune diseases. Academic Press, 2020. p. 731-748.

SHIKAMA, N.; *et al.* A. Clearing the AIRE: On the Pathophysiological Basis of the Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type-1. Endocrinol. Metab. Clin. North Am, v. 38, p. 273-288, Jun. 2009.

WEILER, F.G.; *et al.* Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 56, n. 1, p. 54-66, Feb. 2012.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE: SUAS VARIANTES E ESPECIFICIDADES

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.
[2]Professor Endocrinologista do Centro Universitário de Belo Horizonte.

AUTORES

LUÍSA SANTIAGO RAMOS[1]
ANA CLARA RESENDE RODRIGUES[1]
EDUARDA VIANA DE SOUZA[1]
GABRIEL OLIVEIRA SOUZA[1]
IGOR TOMOYUKI KAMINO[1]
PAULO AUGUSTO CARVALHO MIRANDA[2]

Palavras-chave: *poliendocrinopatias; doenças autoimunes; Addison.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) é um grupo de doenças endócrinas associadas com doenças de base imunológica, que se caracterizam por disfunção concomitante de várias glândulas endócrinas. Por sua variabilidade de manifestações clínicas é uma síndrome ainda muito subdiagnosticada. Sua etiologia é autoimune com fatores de risco que envolvem os fatores genéticos como mutação de genes e gatilhos ambientais (infecções virais e outros riscos ainda desconhecidos). A reação autoimune está envolvida com autoanticorpos contra os tecidos endócrinos e a autoimunidade mediada por células, causando inflamação, infiltração linfocitária e destruição parcial ou total da glândula. A síndrome se subdivide em grupos de acordo com a autoimunidade envolvida. Os subgrupos são SPA-1 e SPA-2, sendo que algumas bibliografias ainda dividem o SPA-2 em SPA-3 e SPA-4 (BELLO; GARLA, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021. O referencial teórico foi buscado nas bases de dados: *Scielo e PubMed* com os descritores: doença de Addison; síndrome poliglandular autoimune; poliendocrinopatias autoimunes; doenças endócrinas. Desta busca foram encontrados 30 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Critérios de inclusão: estudos do tipo revisão bibliográfica, publicados entre 2007 e 2020, escritos em português, inglês e espanhol. Critérios de exclusão: publicados em anos anteriores à 2010, com descrições contraditórias e/ou teorias inconclusivas majoritariamente, resultando em 22 artigos. Posteriormente foi realizado a leitura exploratória para a coleta dos dados. Os resultados

foram apresentados e discutidos de forma descritiva, em categorias que abordaram: epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento de cada tipo de doença poliglandular autoimune.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia da SPA 1

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 é uma doença rara que afeta 1 em cada 2 a 3 milhões de recém-nascidos. A prevalência na Noruega é de 1 por 90000 e na Irlanda é de 1 por 13.0000, mas é mais comum na Sardenha e nos judeus iranianos com prevalência de 1 por 14.000 e 1 por 9.000, respectivamente. Não há preponderância de gênero perceptível. A idade da primeira manifestação também difere amplamente, variando de 0,2 a 18 anos (BELLO; GARLA, 2020).

Etiologia e fisiopatologia

A SPA-1 se relaciona a um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações no gene AIRE encontrado no braço curto do cromossomo 21. Esse gene é um regulador autoimune que se encontra preferencialmente nas células epiteliais medulares tímicas (mTECs), o qual controla a expressão de autoantígenos tissulares específicos como a insulina. O gene AIRE também pode ser encontrado em células extratímicas de órgãos linfóides periféricos, porém, seu papel nessas células ainda é controverso. A hipótese é que esse gene possa auxiliar na eliminação de células T autorreativas e, em sua ausência, as células autorreativas escapam da seleção negativa e são liberadas na circulação (BELLO; GARLA, 2020).

Foram descritas mais de 60 diferentes mutações do gene, o que explica a variabilidade dos quadros clínicos desse subtipo. Além disso, em alguns estudos de pacientes diagnosticados com SPA-1 não foi encontrado mutação no gene AIRE, o que sugere que outros fatores podem estar envolvidos na patogênese da doença. Mesmo com diversas mutações, mais de 95% dos pacientes têm uma das duas mutações mais comuns que são: substituição de arginina na posição 257 e deleção de 13 pares de bases no exon 8 (BELLO; GARLA, 2020). Ademais, dentre os autoantígenos da SPA-1 tem-se: enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (CYPIIa), 17-α-hidroxilase (CYP17), Triptofano-hidroxilase e Tirosina-hidroxilase.

Manifestações clínicas

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPA-1) também é conhecida como poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), devido à tríade de quadros clínicos mais recorrente: candidíase mucocutânea crônica, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal. O tempo desde o desenvolvimento de um componente do distúrbio até o

próximo pode ser de muitos anos e a ordem de aparecimento da doença é variável (BELLO; GARLA, 2020).

A candidíase mucocutânea é a manifestação mais prevalente da SPA-1, afetando principalmente a cavidade oral, mas também podendo afetar primeiramente as unhas, sendo crônica sem sinais de doença sistêmica, costuma ser a primeira manifestação. A candidíase oral geralmente se apresenta com vermelhidão e ulceração no ângulo da boca ou por placas brancas ou cinzas e hiperceratose. Raramente como doença crônica, podendo, neste caso, apresentar nódulos ou manchas leucoplásicas que podem ser pré-cancerosas. Além da localização na boca pode existir a candidíase esofágica manifestada por dor no peito, odinofagia, infecções recorrentes, candidíase genital e intestinal, sendo as duas últimas as mais raras (BELLO; GARLA, 2020).

A etiologia está associada com autoanticorpos anticitocina (anti-IL-17A, IL-17F e IL-22) relacionados com células T auxiliares (TH) 17 T e a produção reduzida dessas citocinas pelas células mononucleares do sangue periférico (BELLO; GARLA, 2020).

O hipoparatireoidismo é a segunda característica mais prevalente da doença, sendo mais prevalente em mulheres. Clinicamente, apresenta-se como dormência ou formigamento perioral e nas pontas dos dedos, câimbras musculares e convulsões. A insuficiência adrenal tende a ser a última manifestação da tríade a aparecer, geralmente entre os 5 e 15 anos de idade, se manifestada. Os sinais e sintomas apresentados são: fadiga, dor abdominal, tontura, perda de peso, hiperpigmentação dos dedos, articulações, mucosa oral e cicatrizes. Nas mulheres é comum a ausência de pelos axilares e púbicos pela escassez de andrógenos adrenais (BELLO; GARLA, 2020).

Além da tríade acima, a síndrome poliglandular autoimune (SPA) é caracterizada pela associação de doenças autoimunes órgão-específicas, endócrinas e não-endócrinas. Uma característica importante de algumas doenças autoimunes órgão-específicas é a tendência à sobreposição, de forma que um indivíduo com uma síndrome específica tem maior probabilidade de desenvolver uma segunda síndrome. Há associações de doenças encontradas em SPA-1 e SPA-2 (BELLO; GARLA, 2020) (Figura 1).

Figura 1. Associação de algumas doenças com a Síndrome Poliendócrina Autoimune 1 (SPA-1)

ENDÓCRINAS	
Doença de Addison*	Acredita-se que 70% dos casos esteja relacionado a uma reação autoimune.
Hipoparatireodismo*	É a segunda característica mais prevalente da doença.
Hipogonadismo primário	Observado tardiamente na doença em pacientes com clivagem de cadeia lateral antianticorpos enzimáticos (SCC).
Hipotireoidismo de Hashimoto	Anticorpos antitireoperoxidase (TPO) e/ou anticorpos antitireoglobulina.
DM 1	Anticorpos contra células B pancreáticas.
NÃO ENDÓCRINAS	
Candidíase mucocutânea*	É a manifestação mais prevalente da SPA-1. Esta associada com anticorpos anticitocina (anti-IL-17A, IL-17F e IL-22).
Hepatite autoimune	Presente em 20% dos pacientes com SPA-1. Não aparece depois da idade de 20 anos.
Anemia perniciosa e Síndromes de má absorção	Anticorpo anti fator intrínseco que impede a absorção de vitamina B12 levando a megaloblástica.
Vitiligo	Correlaciona com os anticorpos contra SOX9 e SOX10. Pode ser a manifestação inicial e é uma característica clínica em 33% dos pacientes com SPA-1.
Asplenismo	20% dos adultos e 10% dos crianças com SPA-1.
Displasia do esmalte	Observado em 75% dos pacientes filandeses.
Alopecia	Correlaciona-se com os níveis de anticorpos anti-tirosina hidroxilase.
Insuficiência hipofisária	Anticorpos hipofisários contra a proteína do domínio tudor.

* Fazem parte da Tríade da SPA-1

Fonte: *Bello; Garla (2020).*

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo ou provável é baseado em critérios, sendo que, para o diagnóstico definitivo é necessário algum dos critérios abaixo (Figura 2):

Figura 2. Critérios para o diagnóstico de SPA-1.

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE CERTEZA
1. Presença de duas doenças da tríade:
a. Candidíase Mucocutânea Crônica
b. Hipoparatireoidismo
c. Doença de Addison
2. Uma das tríades mais um irmão com SPA-1
3. Mutações causadoras de doenças conhecidas no gene AIRE
CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO PROVÁVEL
1. Presença de um da Tríade (antes dos 30 anos) junto com um dos seguintes componentes:
a. Diarreia Crônica
b. Ceratite
c. Erupção Cutânea Periódica com Febre
d. Constipação Severa
e. Hepatite Autoimune
f. Vitiligo
g. Alopecia
h. Hipoplasia do esmalte
2. Qualquer uma das tríades e anticorpos anti-interferon
3. Qualquer uma das tríades e anticorpos contra NALP5, L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), triptofano hidroxilase (TPH) ou Tirosina hidroxilase (TH)

Fonte: *Bello; Garla (2020).*

Além das características apresentadas na tabela 2, a análise genética e a dosagem de anticorpos anti-interferon I podem auxiliar na confirmação do diagnóstico em casos iniciais ou atípicos (WEILER *et al.*, 2016).

Tratamento

O manejo e o tratamento da doença se baseiam no tipo de quadro manifestado. A candidíase mucocutânea é tratada com dois antifúngicos tópicos de polieno por 4 a 6 semanas. Caso seja recorrente, o tratamento profilático é feito com estes antifúngicos, administrados a cada 3 semanas. A terapia para infecção do ângulo da boca é com natamicina ou gel de clorexidina e a candidíase vaginal deve ser tratada com fluconazol. Já a candidíase ungueal pode ser mais difícil de tratar e necessitar de encaminhamento ao podólogo (BELLO; GARLA, 2020).

O hipoparatireoidismo é tratado com suplementação intravenosa de gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio na presença de hipocalcemia aguda. Em circunstâncias não agudas, a suplementação oral de cálcio e vitamina D podem ser suficientes para manter a normocalcemia. Outra terapia é com o uso de PTH recombinante, mais utilizada quando o tratamento convencional não consegue normalizar os níveis de cálcio (BELLO; GARLA, 2020).

A insuficiência adrenal é tratada com suplementação de glicocorticoides (hidrocortisona ou fludrocortisona). A dose recomendada de hidrocortisona é de 10 mg pela manhã e 5 mg por volta das 3:00 ou 4:00 PM, enquanto a fludrocortisona é administrada de 0,05 a 2 mg, substituindo os mineralocorticoides (BELLO; GARLA, 2020).

Epidemiologia da SPA 2

A SPA-2 é mais comum do que a SPA-1. Diferentemente do tipo I, se manifesta na idade adulta, principalmente durante a terceira e quarta década de vida, sendo mais predominante no sexo feminino. Alguns autores atribuem essa diferença de prevalência entre os sexos devido à disfunção tiroidiana autoimune, que é mais frequente nas mulheres (GOUVEIA *et al.*, 2010). Acredita-se que essa proporção entre o sexo masculino e o feminino seja de 1: 3 (KAHALY, 2009). Em relação à incidência, não existe um consenso descrito na literatura médica, já que, tal entidade clínica é subdiagnosticada. Estima-se que essa relação varie de 1: 50.000/ano a 1: 20.000/ano em relação à população no geral (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Etiologia e fisiopatologia

A SPA-2 é uma doença poligênica e associa-se à presença de certos subtipos do antígeno leucocitário humano (HLA), presentes no cromossomo 6, o HLA DR3 e HLA DR4. Se apresentando, aparentemente, como um distúrbio autossômico dominante com penetrância incompleta. O alelo DR3 e o DR4 estão associados ao aumento no risco para o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM tipo 1), doença de Addison autoimune e doença celíaca. Além disso, a molécula CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated antigen*-4) também pode estar envolvida no mecanismo etiológico da SPA-2, inibindo a ativação e proliferação das células T (GOUVEIA *et al.*, 2010).

Manifestações clínicas

A SPA tipo II se apresenta como associação de insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison) à uma doença autoimune da tireoide (doença de Graves ou tireoidite autoimune) e diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). É comum que haja um intervalo considerável entre a aparição do primeiro sintoma e o surgimento do segundo componente, podendo variar de anos até décadas. As condições autoimunes, frequentemente associadas, incluem doença celíaca (3 a 15%), miastenia *gravis*, vitiligo, alopecia, serosite e anemia perniciosa (Figura 3). Essas condições ocorrem com frequência aumentada em pacientes afetados, mas também são encontradas nos membros da sua família (MICHELS *et al.*, 2010).

A coexistência do hipotireoidismo e do DM 1, frequentemente desencadeiam o quadro de hipoglicemia, devido à redução da necessidade e ao aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, a presença simultânea de doença de Addison e do DM 1 levam à hipoglicemia em virtude da diminuição da gliconeogênese e o aumento da sensibilidade à insulina (MICHELS *et al.*, 2010).

Em relação a apresentação da SPA-2, aproximadamente 10% dos doentes manifestam a tríade completa, doença de Addison autoimune, disfunção tireoidea autoimune e DM do tipo 1. Quando comparada a frequência relativa de cada componente, é possível destacar que a doença de Addison está presente em praticamente todos os pacientes, porém, a disfunção tireoidiana aparece em cerca de 69 a 82% dos doentes e o DM tipo 1 em 30 a 52% dos casos de SPA-2 (GOUVEIA, *et al.*, 2010).

Figura 3. Associação de algumas doenças com a Síndrome Poliendócrina Autoimune 2.

ENDÓCRINAS
Doença de Addison
DM 1
Doença de Graves
Hipogonadismo
NÃO ENDÓCRINAS
Doença celíaca
Dermatite herpetiforme
Anemia perniciosa
Vitiligo
Alopecia
Miastenia gravis
Deficiência de IgA
Doença de Parkinson
Trombocitopenia idiopática

Fonte: Vilar (2016).

Diagnóstico

Para o diagnóstico precoce da SPA-2 é necessária a investigação precoce do grupo familiar de pessoas com essa enfermidade. A SPA-2 é diagnosticada pela presença de pelo menos 2 de 3 manifestações, coexistindo a doença de Addison com DM 1 ou com disfunção tireoidiana. Devido a apresentação heterogênea, o diagnóstico geralmente é demorado, podendo elevar a

morbimortalidade, em consequência do risco de cetoacidose diabética, crise adrenal e hipotireoidismo (SINGH; JIALAL, 2020). Além da clínica do paciente, é indispensável a realização do teste sorológico para doenças glandulares autoimunes e doenças autoimunes não endócrinas (KAHALY; FROMMER, 2018).

Tratamento

O tratamento da SPA-2 é baseado na identificação e no controle das condições autoimunes. É importante que os níveis de TSH em pacientes com DM 1 e em pacientes com doença de Addison sejam monitorados anualmente. Os pacientes com doença de Addison tem risco aumentado de desenvolver outras doenças autoimunes, por isso, deve ser investigada a presença de autoanticorpos contra insulina, IA-2 e GAD (anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico) para DM 1, além de transglutaminase tecidual para doença Celíaca. Quanto ao intervalo, não há período bem estabelecido (GOUVEIA *et al.*, 2010).

Em relação ao tratamento em si, imunoterapias podem ser usadas para tratar o DM 1, objetivando alterar a destruição de células β e, consequentemente, evitar a dependência de insulina. Alguns estudos utilizando vacinas com GAD, cadeia B da insulina e outros peptídeos semelhantes à insulina, buscam mediar a tolerância imunológica à antígenos que levam à autoimunidade das células β (MICHELS *et al.*, 2010).

Quanto à reposição hormonal, este é o ponto crucial do tratamento. Ao tratar o paciente com tiroxina, deve-se ter cuidado com o controle da dose, pois pode desencadear uma crise Addisoniana. Por isso, esses pacientes devem ser cautelosamente assistidos (SINGH; JIALAL, 2020).
Na figura 4 há uma descrição comparativa entre os tipos de síndrome poliendócrina 1 e 2.

Figura 4. Comparação entre SPA-1 e SPA-2.

	SPA-1	SPA-2
Prevalência	Muito rara	Mais comum do que a SPA-1
Incidência	< 1: 100.000/ ano	1: 50.000 a 1: 20.000/ ano
Início	Infância (0,2 a 18 anos)	Idade adulta
Relação H/M	3: 4	1: 3
Herança	Monogênica (gene AIRE)	Poligênica (HLA DR3 e HLA DR4)
Doenças autoimunes associadas	Hipoparatireoidismo (80-85%) Candidíase mucocutânea (70-80%) Doença de Addison (60-70%) DM1 (<20%) Hipogonadismo (12%) Asplenismo (10-20%) Doença da tireoide (10%)	Doença de Addison (40-100%)* DM1 (50-60%) Doença da tireóide (70-75%) Hipoparatireoidismo (3%) Hipopituitarismo (0-2%)

*Baseado na literatura estudada, percebe-se que não existe um consenso exato desse valor devido à dificuldade de se diagnosticar a doença de Addison na prática clínica. Todavia, a identificação dessa efermidade é um fator determinante para qualificar um paciente com SPA-2, já que é um imporante critério de certeza.

Fonte: Oliveira *et al.*, (2013).

Epidemiologia da SPA-3

A síndrome poliglandular autoimune tipo 3 é o subtipo mais frequente das SPA, com uma prevalência em torno de 40% e incidência anual de 1 a 2:100.000, sendo que dos quatro subtipos inclusos na SPA-3, a IIIa é a mais prevalente (coexistência de diabetes *mellitus* tipo 1 e doença autoimune tireoidiana), tipicamente encontrada em pacientes adultos do sexo feminino. A morbimortalidade da SPA tipo 3 é determinada pelos componentes individuais da síndrome (VILAR, 2016).

Etiologia e fisiopatologia

Ainda não estão bem definidos, a hipótese da etiologia da SPA-3 é de que tenha um componente hereditário associado ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, pois foi o mais analisado dentre os pacientes. Alguns estudos mostram que os fatores ambientais podem estar implicados, além de infecções virais que parecem ter potencial de desencadear uma resposta imune com consequente insuficiência glandular (VILAR, 2016).

Manifestações clínicas

A SPA tipo 3 representa a associação da doença tireoidiana autoimune com outras doenças autoimunes como o DM 1, gastrite atrófica, vitiligo, alopecia e miastenia *gravis*. As doenças que não podem estar presentes são doença de Addison e hipoparatireoidismo (SOUSA *et al.*, 2015).

As doenças tireoidianas mais comuns neste subtipo são a tireoidite de Hashimoto, mixedema idiopático, tireoidite assintomática e doença de Graves. Pode ser ainda reclassificado de acordo com a reclassificação de Betterle que a subdivide (SOUSA *et al.*, 2015).

- SPA tipo IIIa - doença tireoidiana associada ao DM 1, síndrome de Mirata ou hipofisite linfocítica;
- SPA tipo IIIb - doença da tireoide associada às doenças gastrointestinais ou hepáticas (gastrite atrófica, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, hepatite autoimune, cirrose biliar primária);
- SPA tipo IIIc - doença da tireoide associada à doença da pele, neuromuscular ou hematológica (vitiligo, alopecia, miastenia *gravis*, esclerose múltipla, anemia hemolítica autoimune e síndrome do anticorpo antifosfolípide);
- SPA tipo IIId - doença da tireoide associada às doenças do colágeno e vasculite como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerodermia (NAVARRETE, 2013).

Geralmente no início não são apresentadas mais de duas doenças autoimunes (DAIS). O mais relatado é o aparecimento de outros diagnósticos ao longo de vários anos. Os indivíduos com quadro autoimune têm maior risco que a população em geral para desenvolver outras doenças autoimunes. Dentre elas, o DM 1 é a que apresenta maior risco para desenvolver outras DAIS endócrinas e a SPA em um terço desses pacientes. Devido a isso, doentes com DM 1 devem ser submetidos a rastreio periódico de doença tireoidiana, principalmente Hashimoto. É a associação

mais comum na SPA-3. O hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) é menos comum e é caracterizado pela presença de TSH suprimida e anticorpos anti-TRABs positivos, assim como em uma doença tireoidiana isolada.

Diagnóstico

A SPA-3 pode ser diagnosticada analisando os hormônios da tireoide, autoanticorpos anti-tireoidianos (anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase) e ultrassonografia da tireoide. Para as outras doenças manifestadas, os métodos para diagnosticá-las são os mesmos utilizados para encontrá-las de forma isolada, como a glicemia de jejum e o peptídeo C no DM 1 (GARRIDO, 2007).

Para definir a SPA-3 deve existir uma doença tireoidiana autoimune e no mínimo uma das seguintes doenças autoimunes associadas: vitiligo, alopecia, anemia perniciosa ou diabetes *mellitus* tipo I. Além disso, não pode existir doença de Addison ou hipoparatireoidismo (GARRIDO, 2007).

Tratamento

O tratamento da SPA é idêntico ao tratamento das várias doenças na sua forma isolada. É importante manter uma vigilância regular da função suprarrenal, pois a qualquer momento uma SPA tipo III pode ser reclassificada em SPA tipo II. A normalidade da cortisolemia isolada ou da cortisolúria das 24 horas não permitem excluir o diagnóstico de insuficiência suprarrenal. A terapêutica de reposição com hormônio tireoidiano aumenta o metabolismo hepático dos corticoides e pode precipitar, por si só, uma crise adrenal. O tratamento com betabloqueadores deve ser considerado em pacientes sintomáticos na doença de Graves para o controle de sintomas adrenérgicos (VILAR, 2016).

Etiologia da SPA-4

A SPA tipo 4 é marcada pela combinação de doenças autoimunes que não fecham critérios para compor as categorias já mencionadas, por exemplo doença de Addison com hipogonadismo, doença celíaca ou miastenia *gravis*. Dessa forma, a etiologia, a manifestação clínica e o tratamento serão os mesmos de quando as doenças se apresentam de forma isolada. O diagnóstico de SPA tipo 4 implica na associação entre duas entidades autoimunes que não possam ser classificadas como um dos subtipos previamente enunciados (GOUVEIA *et al.*, 2010).

CONCLUSÃO

Considera-se que uma síndrome poliglandular é potencial quando pelo menos uma das patologias indispensáveis ao diagnóstico se encontra em uma fase pré-clínica (com marcadores imunológicos positivos, mas ainda sem disfunção confirmada pelo estudo complementar). Contudo, ainda há controvérsia quanto a real necessidade de rastreio de outras patologias autoimunes diante de um diagnóstico realizado.

Algo que os autores são unânimes em afirmar é que, quanto mais cedo a síndrome for diagnosticada, mais precoce será o tratamento e o prognóstico do paciente. É fundamental o olhar clínico atento para identificar sinais e sintomas de doença autoimune associada, realizar rapidamente o diagnóstico e iniciar o tratamento, a fim de que esses pacientes tenham boa evolução clínica e qualidade de vida (GOUVEIA *et al*.; 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELLO, M.O.; GARLA, V.V. Polyglandular autoimmune syndrome type 1. StatPearls, Aug. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725896/. Acesso: 12 de dezembro de 2020.

GARRIDO, MM.J.M.; *et al*. Sindrome pluriglandular autoinmune revisión. Anales de Medicina Interna. Madrid, Elche, Espanha, v. 24, n. 9, p. 445-452, set. 2007.

GOUVEIA, S.; *et al.* Síndrome poliglandular autoimune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento. Rev Port Endocrinol Metab, v. 5, n. 2, p. 69-82, ago. 2010.

KAHALY, G.J.; FROMMER, L. Polyglandular autoimmune syndromes. Journal of endocrinological investigation, v. 41, n. 1, p. 91-98, Aug. 2018.

MICHELS, A.W.; *et al*. Autoimmune polyglandular syndromes. Nature Reviews Endocrinology, v. 6, n. 5, p. 270, May. 2010.

NAVARRETE TAPIA, U. Síndrome poliglandular autoinmune. Rev Med Hosp Gen Méx, v. 76, n. 3, p. 143-52, 2013.

OLIVEIRA, E.A.; *et al*. Um caso particular de síndrome poliglandular autoimune tipo 2. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo, v. 8, n. 2, p. 100-102, dez. 2013.

SINGH, G; JIALAL, I. Polyglandular autoimmune syndrome, Type II. Treasure Island: StatPearls, Aug. 2020. Disponível em: https://europepmc.org/article/nbk/nbk525992. Acesso em: 12 de dezembro de 2020.

SOUSA, A.W.P. de.; *et al*. Polyglandular syndrome type III and severe peripheral neuropathy: an unusual association. GE Portuguese Journal Of Gastroenterology, v. 22, n. 1, p. 15-18, jan. 2015.

TAVARES J.V.; KAHWAGE, A.M. Síndrome poliglandular autoimune tipo III: uma rara associação entre doença de graves, vitiligo e miastenia gravis. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 5, p. e245, jan. 2019.

VILAR, L. Endocrinologia Clínica. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WEILER, F.G.; *et al*. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, v. 56, n. 1, p. 54-66, Feb. 2012.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE: CONHECER PARA RECONHECER

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos de Medicina da Universidade de Caxias do Sul
[2]Médica Endocrinologista e professora da Universidade de Caxias do Sul.

AUTORES

FERNANDA VALCARENGHI[1]
GUILHERME AMARAL STANGHERLINI[1]
ELISE CRISTINA REOLON DE MELLO[1]
GABRIEL MICHELIN DE CARLI[1]
MURILLO CESAR GIONEDIS[1]
ANA CAROLINA PORCIUNCULA DE ÁVILA[1]
ANA CAROLINA BALLARDIN[1]
RAFAELA DRESCH PEREIRA[1]
MÁRCIA INÊS BOFF RIZZOTTO[2]

Palavras-chave: *endocrinopatia autoimune; síndrome poliglandular; doença de Addison; hipotireoidismo.*

INTRODUÇÃO

O estudo das endocrinopatias autoimunes vem contribuindo, desde o início do século XIX, para a elucidação de diversos conceitos das áreas da endocrinologia e da imunologia. Muitas doenças endócrinas autoimunes apresentam risco de sobreposição de *loci*, portanto podem ocorrer concomitantemente. A Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) é uma entidade clínica diversa que engloba doenças monogênicas e doenças genéticas complexas (com componentes diversos) (SCHATZ; WINTER, 2002).

Ela caracteriza-se pela associação de duas ou mais patologias autoimunes, entre elas: diabetes *melittus* tipo 1 (DM 1), doença de Addison, tireoidite, hipoparatireoidismo, hipofisite linfocítica, hipogonadismo hipergonadotrófico, gastrite autoimune, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, vitiligo, alopecia autoimune, dermatite herpetiforme, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatoide, síndrome antifosfolipídico, anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, esclerose múltipla, miastenia grave e síndrome da pessoa rígida. Subdividem-se em 4 tipos pela classificação de Neufeld e Blizzard (BADIU; WILLIAM, 2019).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de janeiro à fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados *PubMed*. Foram utilizados os descritores: *autoimmune*

dysfunction of multiple endocrine glands; autoimmune polyglandular syndromes or autoimmune polyendocrinopathy syndromes. Desta busca foram encontrados 235 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês e português; publicados no período de 2000 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, relatos de casos e livros texto disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo ou não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, fisiopatologia, história natural, diagnóstico e tratamento das síndromes do tipo I e II e resumo dos tipos III e IV.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síndrome poliglandular autoimune tipo I

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPGA-1) é uma condição autossômica recessiva rara em que há destruição de tecido endócrino imunomediada, combinando pelo menos duas destas três entidades: candidíase crônica, hipoparatireoidismo crônico e insuficiência adrenal (doença de Addison). Também referida como síndrome de Whitaker ou síndrome APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), a SPGA-1 pode apresentar outras manifestações clínicas como: hipogonadismo hipergonadotrófico, hepatite crônica ativa, gastrite atrófica, má absorção, lipodistrofia generalizada, diabetes *mellitus* tipo 1 e doença autoimune da tireoide (HIKIDA *et al.*, 2018).

Epidemiologia

A SPGA-1 é muito rara e prevalece em comunidades com maior ocorrência de casamentos consanguíneos e é discretamente mais frequente no sexo feminino. Por ser uma condição muitas vezes subdiagnosticada, é difícil estimar precisamente sua prevalência. Entretanto, estima-se que pode variar entre 1:9000 (comunidade iraniana judia), 1:25000 (Finlândia), 1:200000 (norte da Itália) e 1:500000 (noroeste da França). Isso se deve à diferença na concentração do gene constitutivo da patologia na população (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Fisiopatologia

A condição está associada ao defeito genético que ocorre no gene regulador autoimune (AIRE) encontrado no cromossomo 21q22.3, contribuindo para a seleção negativa de linfócitos T autorreativos no timo, nódulos linfáticos e no baço. Mais de 60 mutações do gene AIRE ao longo da região codificadora já foram descritas em diferentes estudos, sendo mais frequentes a R257X, a

Y85C, a W78R, a R139X e a C322fs372. Apesar disso, ainda não foram encontradas correlações entre o genótipo e o fenótipo da síndrome poliglandular autoimune tipo 1, o que sugere a existência de outros fatores que colaboram para o aparecimento e para a progressão da doença. Ademais, cerca de 6% dos pacientes diagnosticados com SPGA-1 não apresentam mutação no gene AIRE, ratificando o perfil multifatorial da doença (HIKIDA *et al.*, 2018).

História natural

A tríade clássica da SPGA-1 está presente em 50 a 60% dos pacientes diagnosticados a partir de uma ordem cronológica bem estabelecida. Primeiramente surge a candidíase, geralmente antes dos cinco anos de idade, afetando principalmente a mucosa da boca, unhas e, mais raramente, os genitais. Em seguida, há o hipoparatireoidismo, o envolvimento endócrino autoimune mais comum (79 a 96% dos casos). Posteriormente, a insuficiência adrenal ocorre com deficiência mineralocorticoide e glucocorticoide (78% dos casos). Além disso, são comuns associações de outras condições autoimunes (HIKIDA *et al.*, 2018).

Candidíase crônica

A Candidíase Crônica (CC) costuma se manifestar ainda na infância, consistindo em um dos primeiros achados clínicos da SPGA-1. A candidíase mucocutânea se instala devido à imunodeficiência de linfócitos T para *Candida Albicans*, no entanto, a resposta de linfócitos B é preservada, o que impede a doença de se manifestar de forma sistêmica. Ela pode afetar pele, unhas, língua, membranas mucosas, esôfago e mais raramente os genitais. Além disso, a CC pode ser um fator predisponente para carcinoma epitelial da mucosa oral, língua ou esôfago (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

A CC é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença de imunodeficiência e, por consistir geralmente na primeira manifestação da SPGA-1, acompanhar crianças com CC se mostra uma ferramenta importante para um diagnóstico precoce da síndrome. O tratamento para a CC foi se modificando com o passar dos anos, antigamente a anfotericina B era considerado o tratamento preconizado. Atualmente, nos episódios ativos de candidíase o tratamento é iniciado fluconazol oral 150 mg, 3 doses com intervalo de 72 horas e ao final desse esquema segue-se com fluconazol 150 mg uma vez por semana durante seis meses para tratamento preventivo (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Hipoparatireoidismo crônico

O hipoparatireoidismo crônico (HC) costuma ser a primeira endocrinopatia da SPGA-1, geralmente ocorrendo antes dos 15 anos de idade. Quando presente no período neonatal, deve ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças genéticas como a Síndrome de Di Giorge (deleção do gene 22q11), Síndrome Kenney-Caffey (*locus* cromossômico 1q42q43) e Síndrome de Barakat (haploinsuficiência do GATA3). Estudos realizados em pacientes com SPGA-1 e HC encontraram

atrofia e infiltração das glândulas paratireoides com células mononucleares (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

O HC pode manifestar-se clinicamente por parestesia, hipersensibilidade neuromuscular, hipotensão, mal absorção e esteatorreia. Os exames laboratoriais de HC são caracterizados por hipocalcemia e alta concentração de fósforo na urina. O tratamento é realizado com administração de cálcio e vitamina D, buscando uma calcemia de 8 a 9mg/dl. Tendo em vista que os níveis de paratormônio estarão baixos, a enzima renal 1-hidroxilase (responsável por catalisar a hidroxilação da vitamina D) estará inibida, portanto nesses pacientes é recomendável utilizar preparações de vitamina D já hidroxiladas como calcitriol, colecalciferol e diidrotaquisterol (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Doença de Addison

A Doença de Addison (DA) também conhecida como insuficiência adrenal primária está presente em 60 a 100% dos casos de SPGA-1. A doença é uma endocrinopatia causada pela destruição das células do córtex adrenal causando uma deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. Os sintomas iniciais costumam ser insidiosos e inespecíficos como: fraqueza, fadiga, mal-estar, dor abdominal, diarreia e perda de peso. No entanto, existem achados clínicos que podem ajudar a identificar a DA como: hiperpigmentação de pele e mucosas causada pela elevação dos níveis de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e um escurecimento de dobras cutâneas e cicatrizes. Outros sintomas como hipotensão ortostática, irregularidade ou ausência do ciclo menstrual, sudorese e confusão mental também podem estar relacionados. Os sintomas neuropsicológicos são caracterizados por depressão, psicose, confusão e delírio que geralmente desaparecem com a correção dos desequilíbrios eletrolíticos (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Os exames laboratoriais são caracterizados por hiponatremia, hipocloremia, hipercalemia e redução da osmolaridade plasmática. Além disso, ocorre um aumento das enzimas hepáticas e calcemia associado a uma redução da glicemia. O hemograma costuma apresentar suave eosinofilia com linfocitose e anemia micro ou macrocítica. Para diagnosticar doença de Addison deve ser aferido os níveis de ACTH e cortisol às 8 horas da manhã. Na endocrinopatia o ACTH estará aumentado, enquanto o cortisol, a aldosterona e a dehidroepiandrosterona (DHEA) apresentam-se reduzidos. A baixa de aldosterona está associada com aumento da atividade da renina plasmática. Os níveis de testosterona são normais em homens, embora reduzidos em mulheres, uma vez que, a glândula adrenal é a principal fonte de testosterona no sexo feminino (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Quando diagnosticados, os pacientes devem ser informados das consequências dessa endocrinopatia, sobre a importância de manter a terapia de reposição, além da necessidade de modificá-la em situações de estresse ou doenças intercorrentes. Também devem ser informados sobre os sintomas e riscos da crise adrenal e orientados a buscar ajuda se ocorrerem. O objetivo do tratamento é utilizar a menor dose possível de corticosteroides para controlar os sintomas e evitar os efeitos colaterais do fármaco. A avaliação de cortisol urinário é útil para avaliar a dose necessária

de corticosteroide a ser administrada. Os pacientes devem ser aconselhados a dobrar ou triplicar a dose de cortisona na presença de febre ou doença ativa e deve possuir dose extra de cortisona para usar em casos de vômito, onde a concentração de corticoesteroide diminuiria de forma abrupta. É importante lembrar da probabilidade de hipocalcemia quando a reposição de glicocorticoide for aumentada e ajustar o tratamento do hipoparatireoidismo em conformidade. Todos os pacientes com DA deveriam carregar consigo seu histórico clínico ou possuir uma pulseira com as indicações específicas para a sua doença (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Na SPGA-1 ainda são comuns outras manifestações autoimunes como: a má-absorção intestinal, gastrite atrófica, hepatite autoimune, alopecia, vitiligo, ceratoconjutivite e comprometimento reumatológico, ósseo, muscular, renal, brônquico e hematológico. A atrofia esplênica aumenta a probabilidade de infeções graves. A insuficiência ovárica é possível, enquanto o diabetes tipo 1, a tiroidite autoimune e hipofisite linfocítica são mais raras (HANSEN; KAHALY, 2013).

Diagnóstico

O diagnóstico da SPGA-1 é realizado na presença de pelo menos duas das três patologias seguintes: candidíase crônica, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal. Em situações em que exista um irmão do doente também acometido, um dos três critérios é suficiente para diagnóstico inicial, podendo depois ser confirmado por análise molecular (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Tratamento

O manejo da SPGA-1 é complexo e depende do tratamento de seus componentes individuais. No entanto, as complicações com maior risco de mortalidade ocorrem na infância e por isso requerem diagnóstico precoce e imunossupressão agressiva. Os piores desfechos da SPGA-1 podem ocorrer a partir de laringoespasmo, candidíase visceral e insuficiência adrenal aguda (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Tendo em vista que a doença evolui por toda vida, é necessário que haja um acompanhamento regular com endocrinologista para avaliação dos exames de rotina, bem como do reumatologista, dado a origem autoimune da doença e gastroenterologista para acompanhar possível envolvimento hepático e intestinal (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Síndrome autoimune poliglandular tipo II

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPGA-2), também conhecida como Síndrome de Schmidt, representa a combinação da doença de Addison (a doença principal) com a doença autoimune da tireoide. Quando o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1) está presente, é conhecido como síndrome de Carpenter. Além disso, pode existir associação com outras doenças menores como: vitiligo, hipogonadismo hipergonadotrófico, doença celíaca, hepatite autoimune crônica, alopecia, anemia perniciosa e miastenia *gravis* (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Epidemiologia

A SPGA-2 é um distúrbio incomum com prevalência de 1: 1000 a 1: 20.000 na população em geral, sendo o subtipo da síndrome poliglandular autoimune mais comum. Afeta cerca de três vezes mais as mulheres e apresenta um início na idade adulta jovem, entre 20 e 40 anos (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Fisiopatologia

A SGPA-2 é uma doença poligênica de heterogeneidade significativa devido a múltiplos *loci* genéticos e fatores ambientais responsáveis pela infiltração linfocítica causando danos específicos aos órgãos. Genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) localizados no cromossomo 6 foram implicados em danos específicos em órgãos na SGPA-2. Parece que os haplótipos HLA-DR3 e HLA-DR4 e os alelos HLA classe 2 DQ2 e DQ8 aumentam a predisposição para PAS-2. Genes não HLA também podem predispor a PAS-2 e incluem receptor CD25-interleucina-2, proteína 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4) e proteína tirosina-proteína fosfatase não receptor tipo 22 (PTPN22) (BETTERLE *et al.*, 2004).

História natural

O diagnóstico de SPGA-2 costuma ser tardio e às vezes pode causar complicações significativas. Normalmente, esses pacientes apresentam disfunção endócrina isolada e posteriormente, desenvolver outras doenças endócrinas e não endócrinas (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Os pacientes com SPGA-2 podem apresentar sintomas vagos como: de perda de peso, fadiga, náuseas, vômitos, fraqueza generalizada, anorexia, dor abdominal, diarreia, poliúria e polidipsia. Os sinais comuns nesses pacientes podem incluir hiperpigmentação cutânea e de mucosa, hipoglicemia e hipotensão ortostática, representando as manifestações da doença de Addison. Se o DM 1 estiver presente, pode ocorrer poliúria e polidipsia com hiperglicemia. Já o hipotireoidismo pode se manifestar com bradicardia e reflexos tendinosos retardados (BETTERLE *et al.*, 2004).

Além disso, os pacientes com doença de Addison podem apresentar características semelhantes às de choque, incluindo hipotensão, taquicardia e estado mental alterado sugestivo de crise adrenal. Há um risco 2,5 vezes maior de crise adrenal em pacientes com doença de Addison devido à síndrome poliendócrina autoimune (BETTERLE *et al.*, 2004).

Diagnóstico

A SPGA-2 é diagnosticada pela ocorrência no mesmo paciente de insuficiência adrenal primária (doença de Addison) associada à doença de Graves causadora de doença autoimune da tireoide ou hipotireoidismo e DM 1 (BETTERLE *et al.*, 2004). O diagnóstico da doença de Addison é baseado em um nível de cortisol sérico matinal < 6,0 mcg/dl ou de cortisol sérico < 18 mcg/dl cerca de 60 minutos após o teste de estimulação com ACTH usando 250 mcg intravenoso ou *bolus*

por via intramuscular. A presença de autoanticorpos 21-hidroxilase ou 17-hidroxilase pode confirmar a adrenalite autoimune (BADIU; WILLIAM, 2019).

O diagnóstico de hipotireoidismo, devido à tireoidite de Hashimoto ou hipertireoidismo decorrente da doença de Graves, pode ser feito pela avaliação de TSH e T4 para o primeiro e de TSH, T4 e T3 para o último. Em pacientes eutireoidianos, a presença de anticorpos anti-tireoglobulina, anticorpos microssômicos da tireoide e anticorpos do receptor de tireotropina (doença de Graves) pode detectar pacientes risco de doença tireoidiana no futuro.

O diagnóstico de DM 1 pode ser feito com sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e polifagia associados a níveis elevados de glicose sérica (jejum maior que 125 mg/dl e aleatório acima de 200 mg/dl e ou HbA1c elevada > 6,4%. Esses pacientes podem ser testados para anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e anti-antígeno de células das ilhotas. Anticorpos específicos de órgão como: anticorpo 21-hidroxilase para a doença de Addison; anticorpo contra GAD 65 para diabetes tipo 1; anticorpo receptor de tireotropina e anticorpo TPO para doença autoimune da tireoide podem ser testados para fazer confirmar diagnóstico (BADIU; WILLIAM, 2019).

Os métodos diagnósticos por imagem também podem ser utilizados, sendo a ultrassonografia da tireoide uma excelente ferramenta não invasiva para avaliar doenças da tireoide. O padrão hipoecoico difuso ou multifocal é comumente observado na doença autoimune da tireoide. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética da glândula adrenal costumam ser normais, mas às vezes há uma diminuição do volume da glândula sugerindo atrofia. Infelizmente não existe uma técnica de imagem confiável que possa indicar doença pancreática endócrina. Uma vez que, os pacientes com doença autoimune endócrina, como a doença de Addison, possuem maior risco de desenvolver uma doença adicional. Deste modo, precisam ser rastreados para SPGA-2 com os métodos citados acima. Além dos pacientes portadores da síndrome é preciso monitorar seus familiares em longo prazo, devido ao risco de desenvolvimento de disfunção orgânica específica (BETTERLE *et al.*, 2004).

Tratamento

Muitos dos distúrbios componentes da síndrome possuem uma fase prodrômica longa e estão associados à expressão de autoanticorpos antes da manifestação da doença evidente. Portanto, as pessoas em risco de doenças autoimunes podem ser identificadas antes do início clínico da doença e, se o tratamento correto for instituído, a doença pode ser evitada. Isso é particularmente importante para o diabetes tipo 1. mas também pode se aplicar à doença de Addison e ao hipogonadismo (BETTERLE *et al.*, 2004).

Deve-se ter cuidado ao tratar os pacientes com tiroxina, pois isso pode precipitar uma crise Addisoniana com risco de morte se o paciente tiver insuficiência adrenal não diagnosticada. Nesses pacientes, o teste de insuficiência adrenal deve ser feito antes de tratar o hipotireoidismo com levotiroxina. Devido à natureza autoimune dessa doença, vários imunossupressores e moduladores imunológicos foram testados, mas nenhum desses agentes está sendo usado regularmente em razão

do risco potencial de efeitos colaterais. Assim, atualmente o tratamento é baseado no manejo dos distúrbios individualmente (BETTERLE *et al.*, 2004).

Síndrome autoimune poliglandular tipo III

A SPGA tipo 3 caracteriza-se pela ocorrência de alguma doença tireoidiana autoimune (como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto), associada a outra endocrinopatia autoimune, exceto a doença de Addison e hipoparatireoidismo (MELMED, 2020).

A doença se manifesta com uma resposta imune humoral e celular, havendo suscetibilidade genética ligada ao HLA, possuindo importante herança genética. A natureza autoimune da doença baseia-se na infiltração linfocitária nos tecidos afetados, além da presença de autoanticorpos específicos contra os órgãos afetados, como os autoanticorpos contra receptores do hormônio estimulador da tireoide, tireoglobulina, antígenos de superfície das células da tireoide, fator intrínseco, células gástricas parietais, células alfa e beta pancreáticas, receptores delta e de insulina (CARTAS *et al.*, 2014).

As doenças autoimunes da tireoide e o diabete *mellitus* tipo 1 compartilham variantes de genes suscetíveis que possivelmente agem pleiotropricamente como fatores de risco para a síndrome poliglandular autoimune tipo 3. Os genes de suscetibilidade mais comuns são: antígeno leucocitário humano (cromossomo 6), o antígeno associado ao linfócito T citotóxico (cromossomo 2), o não-receptor da proteína fosfatase tipo 22 (cromossomo 1) e a região do receptor alfa/CD25 da interleucina 2 (cromossomo 10)) (OLIVEIRA, 2011).

Pacientes diagnosticados com alguma doença autoimune apresentam risco 30 a 50 vezes maior que da população em geral de possuir outra doença autoimune. Por este motivo, assim como nos demais tipos de síndromes poliglandulares autoimunes, a doença deve sempre ser suspeitada, diante da disfunção de uma ou mais doenças glandulares com alterações em outros órgãos tais como: pele, articulações ou qualquer outra doença autoimune (TAVARES *et al.*, 2019). Por representar um grupo bastante variado de doenças, o foco deve ser o reconhecimento desta patologia precocemente, a fim de evitar a deterioração clínica dos pacientes decorrentes da concomitância destas diversas comorbidades.

Síndrome autoimune poliglandular tipo IV

A Síndrome Autoimune Poliglandular (SPGA) Tipo 4 é rara, poligênica e não possui dados estatísticos próprios. Assim como as tipos 2 e 3, acomete apenas adultos, sobretudo mulheres. É importante ressaltar que, o tipo 4 inclui as combinações não passíveis de classificação nas síndromes anteriormente descritas. Dentre elas destacam-se: gastrite crônica, anemia perniciosa, doença celíaca, miastenia *gravis*, vitiligo, alopecia, hipofisite e as combinações destas com o DM 1 e doença de Addison com hipogonadismo (BETTERLE; ZANCHETTA, 2003).

Essas associações trazem consigo dificuldades diagnósticas, pois os sintomas de uma escondem a sintomatologia da outra e vice-versa, dificultando as decisões terapêuticas. Dessa forma, a variante 4 pode passar despercebida devido ao seu padrão heterogêneo e as suas diferentes formas

de desenvolvimento. O que resulta em um número desconhecido de casos não diagnosticados e, consequentemente, não notificados (SHAHO, 2015).

Na literatura, encontram-se relatos de tratamentos usando desde glicocorticoides até anticorpos monoclonais, dependendo do conjunto de patologias que acomete cada paciente. Então, como a escolha da terapia farmacológica respeita o padrão individual da doença, não há um protocolo único a ser seguido para todos os diagnosticados com SPGA 4. É fundamental, porém, que a monitorização laboratorial seja realizada em todos os pacientes com SPGA, visando evitar a falência glandular e a necessidade de reposição hormonal (HANSEN; KAHALY, 2013)

CONCLUSÃO

Abordamos e explanamos sobre um tema da endocrinologia e da imunologia de grande importância, mas pouco estudado na formação médica. Espera-se que o leitor também possa apreciá-lo e agregar informações à sua formação e prática clínica. Por representar um grupo bastante variado de doenças, o foco deve ser o reconhecimento destas patologias precocemente, a fim de evitar a deterioração clínica dos pacientes decorrente da concomitância destas diversas comorbidades. Dessa forma, o conhecimento de sua existência e de suas diferentes manifestações pelo público em geral e pelos médicos, permite que juntos, atuem em prol da melhoria qualidade de vida deste pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADIU, C.; WILLIAM, S. Textbook of Endocrinology. 14 th Revised Edition. Acta Endocrinologica, Bucharest, v. 15, n. 3, p. 416-416, Sept. 2019.

BETTERLE, C.; *et al*. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical & Experimental Immunology, v. 137, n. 2, p. 225-233, Aug. 2004.

BETTERLE R.; ZANCHETTA, C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (aps). Acta Bio Médica, Pádua, Itália, v. 73, n. 1, p. 9-33, Apr. 2003.

CARTAS, U.S.; *et al*. Síndrome poliglandular tipo III.: a propósito de un caso. Revista Cubana de Reumatologia, Havana, v. 16, n. 03, p. 1817-5996, nov. 2014.

HANSEN, M.P.; KAHALY, G.J. Autoimmune polyglanduläre syndrome. Dtsch Med Wochenschr, Alemanha, v. 138, n. 7, p. 319-229, Oct. 2013.

HIKIDA, M.; *et al*. Relato de caso: síndrome poliglandular autoimune tipo I em paciente especial. Revista Uningá, Maringá Brasil v. 55, n. 2, p. 103-111, out./dez. 2018.

HUSEBYE, E. S.; *et al.* Autoimmune Polyendocrine Syndromes. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 12, p. 1132-1141, Marc. 2018.

MELMED, S.W. Textbook of endocrinology. 14 ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. p. 540-610.

OLIVEIRA, D.T. de. Estudo da região promotora do gene da interleucina (IL-21) e do poliformismo do gene tirosina fosfatase, tipo não receptor 22 (PTPN22): associação com autoanticorpos em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1. Tese de Doutorado em Endocrinologia. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SCHATZ, D.A; WINTER, W.E. Autoimmune polyglandular syndrome. II. Clinical syndrome and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am, v. 31, n. 2, p. 339-52, June. 2002.

SHAHO, S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 4. Society For Endocrinology, Inglaterra, v. 38, n. 1, p. 430, Nov. 2015.

TAVARES J.V.; *et al.* Síndrome poliglandular autoimune tipo III: uma rara associação entre doença de graves, vitiligo e miastenia gravis. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 11, n. 5, p. 245-245, jan. 2019.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA (DOENÇA DE ADDISON) E AUTOIMUNIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
[2]Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)

AUTORES

ANDRÉ MOURÃO COSTA LIMA[1]
DANIELLE SOUZA SILVA[2]
DHENER GONZAGA ABADE[1]
GABRIEL CAVALCANTI DE MELLO MOURA[1]
JOÃO VITOR PRADO RODRIGUES[1]
JOSÉ REINALDO CORRÊA ROVEDA[1]
OLÍVIO MARQUES BRUM GONÇALVES[1]
RAYAN VIANA DAS CHAGAS[1]

Palavras-chave: *doença de Addison;insuficiência adrenal primária; adrenalite autoimune.*

INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária ou insuficiência adrenocortical primária ou Doença de Addison (DA), consiste em uma síndrome rara na qual, em consequência da destruição de pelo menos 90% do córtex da adrenal ou por condições de redução da esteroidogênese adrenal ocorre uma redução da atividade glicocorticóide e mineralocorticóide da suprarrenal. Além de afetar a zona reticulada da glândula resultando na deficiência da produção hormonal de cortisol, aldosterona e andrógenos (SILVA *et al.*, 2016).

A doença de Addison é pouco frequente, sua prevalência é aproximadamente 82 a 140 casos por um milhão de habitantes e sua incidência em 4 por milhão/ano. Em relação à distribuição, apresenta um predomínio de manifestação nos indivídios do sexo feminino na proporção de 2,6 : 1 em relação ao sexo masculino, sendo habitualmente diagnosticada em torno dos 20 aos 40 anos de idade (CHABRE *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2016).

Quanto a sua etiologia pode-se incluir processos autoimunes, doenças infecciosas, principalmente tuberculose (TB), invasão cortical por neoplasia e hemorragia. Dentro desse cenário, surge o questionamento se há o predomínio de alguma causa e em caso positivo, qual seria. Nesse sentido, na revisão da literatura constata-se que o seu padrão etiológico apresentou uma significativa alteração a partir da segunda metade do século XX. Sendo que, anteriormente a este período, a adrenalite secundária à TB era responsável pela maior percentagem dos casos. Atualmente, na maioria dos países, a adrenalite autoimune é a principal causadora de DA, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos (SILVA *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi apresentar um panorama da insuficiência adrenal primária por etiologia autoimune, descrever sucintamente seus mecanismos fisiopatológicos propostos e abordar o tratamento dos pacientes com essa condição.

MÉTODO

Revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito da doença de Addison com enfoque na adrenalite autoimune. Foi realizada a revisão da literatura em janeiro de 2021 em livros-texto de Endocrinologia e artigos dos bancos de dados *PubMed* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores: *Addison's disease; Primary adrenal insufficiency; Autoimmune adrenalitis; Adrenocortical insufficiency*. Desta busca resultaram 2389 materiais, dos quais foram submetidos aos critérios de inclusão: publicados, principalmente, nos últimos 10 anos e com a mesma temática no título deste estudo. Totalizando em 20 materiais e um livro-texto em Endocrinologia publicado em 2016, estes foram submetidos aos critérios de exclusão: resultados não direcionados à proposta desta pesquisa. Deste critério resultaram 14 materiais que foram lidos de forma minuciosa para a coleta dos dados. Os resultados foram apresentados em tabelas e discutidos considerando os achados clínico-epidemiológicos, ferramentas diagnósticas e o tratamento considerando, sobretudo, as evidências suportadas por metanálises e revisões sistemáticas selecionadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência primária representa cerca de 40% do total de casos de insuficiência suprarrenal. Desses, cerca de metade são de origem genética e o restante adquiridos. Dos pacientes que desenvolvem a doença de Addison, 80% tem como etiologia a adrenalite autoimune, caracterizada pela presença de autoanticorpos séricos contra enzimas esteroidogênicas. Isso compromete a síntese adequada dos hormônios mineralocorticóides, cujo principal representante é a aldosterona; glicocorticóides, cujo principal representante é o cortisol e dos hormônios androgênicos. Estes últimos, normalmente levam a poucas repercussões práticas. Os principais autoanticorpos reconhecidos como preditores do desenvolvimento de insuficiência adrenal primária são contra as enzimas CYP11A1, CYP17 e CYP21A2 (MITCHELL; PEARCE, 2012; ERICHSEN *et al.*, 2009; CHEN, 1996).

É descrito variação do padrão etiológico de acordo com a temporalidade e localidade, nota-se que, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento até meados do século XX, devido à pequena disponibilidade de arsenal farmacológico eficaz na abordagem da tuberculose (TB), esta doença era a causa mais comum da insuficiência adrenal primária. Nesses países, atualmente se tem um protocolo de tratamento bem difundido e acessível, assim, a adrenalite autoimune é responsável por aproximadamente 80% dos casos de DA e os 20% restantes são devido a TB e outras causas (SILVA *et al.*, 2016).

Em contrapartida, especialmente em países subdesenvolvidos onde o acesso aos serviços de saúde muitas vezes não contempla toda a população ou não oferecem a cobertura necessária com diagnóstico e tratamento adequados, somados às condições sociais marcadas por grande vulnerabilidade social, esse predomínio de processos autoimunes inverte-se de posição com as demais etiologias com destaque para as doenças infecciosas, mais especificamente a adrenalite secundária à TB (MOFOKENG *et al.*, 2020a).

Como revisado na literatura, tal modificação nesse padrão etiológico ocorre principalmente por dois motivos: por questões de subnotificação ou por dificuldade em diagnosticar a TB e ter acesso ao tratamento eficaz. Na comparação dos dados da Tabela 1, se percebe que os países em que existem sistemas de saúde com maior cobertura e/ou melhores indicadores socioeconômicos, a etiologia autoimune se apresenta como a causa mais prevalente de adrenalite. Por outro lado, em países com condições socioeconômicas marcadas por maior vulnerabilidade social, a adrenalite primária de cunho infeccioso secundária à tuberculose ganha maior relevância, como no caso da África Subsaariana com exceção em relação à África do Sul. Acredita se que isso seja reflexo da grande desigualdade social que o país enfrenta (MOFOKENG *et al.*, 2020b).

Tais fatores interferem na garantia de acesso e promoção em saúde, expondo a fragilidade de alguns sistemas na assistência à população e desperta a urgência para investimentos como a contratação de profissionais de saúde capacitados (principalmente endocrinologistas) que deveriam ser melhor distribuídos no território, na aquisição de métodos de diagnóstico e tratamento eficazes a custo mais baixo, os quais além de promover acessibilidade, atuariam nas causas preveníveis de adrenalite primária, notadamente a tuberculose, reduzindo potencialmente a incidência da doença de Addison.

Tabela 1. Frequência da adrenalite autoimune e por tuberculose em diversos países (2002-2020).

País	Adrenalite autoimune	Adrenalite por TB
Brasil	~80%	~20%
Estados Unidos	~80%	~20%
Países Europeus*	44,5 a 94%	0-33%
África Subsaariana	20%	34%
Oriente médio e Norte da África	60%	4%
África do Sul	20%	46%

Fonte: Adaptado de Mofokeng *et al.*, (2020a; 2020b); Chabre (2017); Silva *et al.*, (2016); Betterle *et al.*, (2002).

Manifestações clínicas

A insuficiência adrenal primária ou doença de Addison (DA) é entendida como uma patologia rara marcada pela destruição do córtex adrenal e manifestações clínicas (a partir de 90% de comprometimento adrenocortical) ou uma falência metabólica na produção de hormônios.

Quadro que resultará na produção de cortisol, aldosterona e andrógenos em níveis abaixo dos valores normais (SILVA *et al.*, 2016).

A doença de Addison pode apresentar-se isoladamente (60 a 70% dos casos) ou associada a um ou mais distúrbios autoimunes com componentes endócrinos e não-endócrinos, caracterizando as chamadas Síndromes Poliglandulares Autoimunes (SPA). De um universo de quatro entidades, apenas as SPA 1, SPA 2 e SPA 4 combinam com DA, resultando em insuficiência adrenocortical.

As manifestações clínicas, conforme Silva *et al.* (2016) cursam com: astenia, que nos casos mais graves, pode evoluir para sua forma generalizada, anorexia, perda de peso, distúrbios gastrointestinais, hipotensão arterial, vitiligo, miocardiopatia reversível, avidez por sal, sintomas psiquiátricos (síndrome cerebral orgânica, depressão, psicose) e em mulheres pode ocasionar redução da libido, da pilificação axilar e pubiana, amenorréia, falência ovariana precoce (Tabela 2).

Além disso, 92 a 94% dos casos cursam com hiperpigmentação, nas dobras das palmas das mãos, região axilar, aréola, mamilo, períneo, cicatriz umbilical, cavidade oral (mucosa oral e notadamente lábio interno), cabelos, unhas e cicatrizes, sendo o processo intensificado nas áreas de maior exposição ao sol (SILVA *et al.*, 2016).

Tabela 2. Principais manifestações clínicas da doença de Addison.

Manifestações clínicas	Frequência
Perda de peso, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, hiperpigmentação, hipotensão (pressão sistólica < 110 mmHg)	muito comum
Queda na libido e na pilificação axilar e pubiana, avidez por sal e sintomas psiquiátricos	comum
Dor abdominal, constipação intestinal ou diarreia, amenorreia, mialgia, artralgia, vitiligo	incomum

Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, (2016).

Para que a DA se manifeste clinicamente é necessário que haja uma destruição volumosa do córtex da adrenal, como mencionado anteriormente. No caso da adrenalite autoimune, há uma destruição gradual e progressiva do parênquima. A zona glomerulosa é a primeira a ser afetada, levando a uma hiperreninemia (SILVA *et al.*, 2016).

A hiperpigmentação da pele é uma das manifestações mais comuns da doença, ocorrendo em 92 a 94% dos pacientes, resultante do excesso de ACTH devido a redução da produção endógena do cortisol. Desta forma, reduz o feedback negativo na hipófise para o ACTH, aumentando sua produção, mas também decorre do excesso de β-lipotrofina (hormônio que aumenta a síntese de melanina pelos melanócitos) (SILVA *et al.*, 2016).

Os mineralocorticoides possuem efeitos importantes na regulação dos eletrólitos nos líquidos extracelulares, enquanto os glicocorticóides participam na regulação da glicemia, induzindo a hiperglicemia. Ambos hormônios exercem influência na regulação do metabolismo de lipídios e proteínas. A deficiência de mineralocorticoides decorrente da insuficiência suprarrenal primária provoca a redução da volemia devido ao descontrole eletrolítico com expressiva elevação

de potássio, aumento na depleção de cloreto e sódio, além de acidose metabólica leve. Isso se deve à ação da aldosterona na parte cortical do túbulo coletor nos rins, onde atua ativando a bomba de Na^+, K^+, ATPase com excreção de H^+ pelas células intercaladas, de K^+ pelas células principais e reabsorção de Na^+. Quando há redução muito significativa da secreção desses hormônios, o quadro pode evoluir para hemoconcentração progressiva, redução do débito cardíaco e da pressão arterial com subsequente choque hipovolêmico e óbito (HALL, 2012).

O cortisol, por sua vez, desempenha papel importante na gliconeogênese, principalmente por meio da inibição dos efeitos da insulina no fígado e da mobilização de aminoácidos de outros tecidos. Além de participar da conversão desses aminoácidos em glicose por meio da produção de enzimas. Nesse sentido, a deficiência de glicocorticoides acarreta em síntese deficiente de glicose e limita a capacidade de mobilização de aminoácidos. Logo, há redução da eficiência do organismo em gerar energia, afetando o metabolismo. Há também efeitos sobre o metabolismo dos tecidos e sobre a resposta orgânica ao estresse, tornando esses indivíduos muito mais propensos a apresentar quadros graves diante de infecções comuns (HALL, 2012).

Investigação e diagnóstico

Na doença de Addison autoimune em todas suas formas mostra associação com a mutação de genes do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) ou genes responsáveis pela codificação de proteínas responsáveis pela regulação imunológica como o CTLA-4. Esse fato mostra a função central das células T e da resposta imune celular na DA. Ainda, há uma resposta imune contra a enzima esteróide 21-hidroxilase, enzima presente nas células corticais adrenais em até 85% daqueles com DA autoimune (MITCHELL; PEARCE, 2012).

Deve-se investigar DA em todas crianças com hipoglicemia, naqueles pacientes com sinais e sintomas sugestivos, em certas doenças autoimunes como *Diabetes mellitus* tipo 1 (DMI 1), anemia perniciosa, vitiligo e em certas causas infecciosas como tuberculose, AIDS, citomegalovírus, paracoccidioidomicose e histoplasmose. O diagnóstico baseia-se na dosagem de cortisol (reduzido) e ACTH (aumentado). O cortisol deve ser dosado às 8 horas da manhã tendo como valor de referência de 5 a 25 µg/dl, mas geralmente situa-se entre 10 e 15 µg/dl. Os valores de cortisol < 5 µg/dl são indicativos de insuficiência adrenal; < 3 µg/dl praticamente confirmam o diagnóstico. Quando o cortisol está < 5 µg/dl e o ACTH 2 vezes o limite da normalidade é altamente sugestivo de DA. O teste de estimulação rápida com ACTH baseia-se no uso de um análogo de ACTH após a dosagem do cortisol em jejum e após 30 a 60 minutos dosa-se novamente o cortisol. Caso o valor permaneça < 18 µg/dl o diagnóstico de insuficiência adrenal está confirmado, diferindo se é hipotalâmico-hipofisário ou adrenal pela dosagem de ACTH que estará baixo na primeira e elevado na segunda (DA). Além disso, recomenda-se a dosagem da atividade plasmática da renina (APR) e a dosagem da aldosterona, no caso de a DA e a APR estarem aumentadas e a aldosterona estarem normais ou reduzidas. Pode-se dosar anticorpos anticórtex adrenal na suspeita de adrenalite autoimune (BARTHEL *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2016).

Tratamento

Quanto ao tratamento, não há meios para reverter a destruição adrenal, mas o objetivo inicial é a reposição de mineralocorticoides e glicocorticoides, por meio da reposição exógena destes compostos, a fim de controlar as repercussões causadas por essa deficiência (NICOLAIDES *et al.*, 2017).

A hidrocortisona é a droga de escolha em muitos países para o tratamento crônico da doença de Addison devido a sua similaridade ao cortisol em natureza e atividade mineralocorticoide (BARTHEL *et al.*, 2018). Deve ser administrada por via oral de 15 a 25 mg ou 5,5 mg/m² da superfície corporal, dividida em 3 doses ao dia. Sendo a maior dose impreterivelmente nas primeiras horas da manhã e a menor nas últimas 4 a 6 horas antes de dormir para mimetizar o ritmo circadiano e evitar efeitos colaterais metabólicos como a insônia e a resistência à insulina noturna. Uma sugestão seria administrar 10 a 20 mg às 7 ou 8 horas; 5 mg às 12 ou 13 horas e 2,5 a 5 mg às 17 ou 18 horas. A hidrocortisona é a droga de predileção para início de tratamento em crianças na dose de 8 mg/m² de superfície corporal/dia, divididas em duas ou três tomadas (BARTHEL *et al.*, 2018).

A prednisolona ou a prednisona são as medicações utilizadas no Brasil como primeira linha por serem facilmente encontradas nas farmácias, não necessitando de manipulação. São boas alternativas à hidrocortisona e tem a vantagem da posologia simplificada A recomendação é administrar, por via oral de 3 a 5 mg ao dia, divididos em uma ou duas doses, sendo ¾ pela manhã entre 7 e 8 horas e ¼ às 14 horas (SILVA *et al.*, 2016).

Outros glicocorticoides podem ser utilizados, devendo ser administrados em doses equivalentes às padronizadas como a cortisona, a metilprednisolona e a triancinolona. A dexametasona e outros corticoides de ação prolongada como a betametasona devem ser evitados, devido ao difícil controle de dose e ao risco de síndrome de Cushing secundária à medicação (ROMANHOLI; SALGADO, 2017).

A fludrocortisona é utilizada em associação no tratamento da DA por via oral, na dosagem de 0,05 a 0,2 mg às 8 horas da manhã. A dose inicial é de 0,1 mg/dia com ajuste de 0,05 mg/dia. Nem todos os pacientes necessitam desta associação, pois 10 a 20% atingem sucesso terapêutico apenas com o glicocorticoide e alimentação equilibrada e ingestão adequada de sódio. Pacientes em uso de prednisona ou prednisolona necessitam de doses maiores da associação em comparação aqueles sob uso de hidrocortisona devido às diferenças nas atividades mineralocorticoides dos fármacos. Outras situações que podem exigir o aumento da reposição de mineralocorticoide são a realização de atividade física intensa e a exposição a altas temperaturas. Nos primeiros 6 meses de vida há baixa sensibilidade renal aos mineralocorticoides, portanto, há necessidade de maiores doses de reposição, além da suplementação de 1 a 2 g de NaCl por dia (SILVA *et al.*, 2016).

Estudos sugerem que a reposição de androgênios em baixas doses pode ser benéfica para as mulheres com DA que, comumente apresentam concentrações séricas extremamente baixas destes hormônios (FINOTTI, 2013). A administração de 25 a 50 mg/dia de desidroepiandrosterona (DHEA) parece melhorar a sensação de bem-estar; aumentar a libido; reduzir a resistência insulínica e o perfil lipídico; normalizar os níveis circulantes de androstenediona, sulfato de DHEA, testosterona e a relação testosterona e SHBG. Essa medicação em associação, embora ainda não se

tenha um consenso sobre os seus efeitos, é indicada para as pacientes do sexo feminino, especialmente quando há persistência de alterações no humor, mesmo após reposição adequada de mineralocorticoides e glicocorticoides (LANG *et al.*, 2015).

Em algumas situações, além da dose habitual pode ser necessária a suplementação dos glicocorticoides. Indivíduos obesos em situações de estresse (infecções virais ou bacterianas vigentes, realização de alguma cirurgia, entre outros) ou em uso crônico de fármacos que aceleram a metabolização hepática (fenitoína, barbitúricos, rifampicina) devem ter sua dose usual aumentada. Em casos de diarreia ou vômitos persistentes há a necessidade de internação para suplementação da medicação por via endovenosa. A suplementação de hidrocortisona nesses pacientes é indicada previamente a um procedimento cirúrgico. Em cirurgias de pequeno porte como a hernioplastia, artroplastia, deve ser administrado de 25 a 50 mg intravenoso (IV) por um dia. Cirurgias de médio porte (colecistectomia, ressecção de cólon), por desencadearem um estresse maior, necessitam de 50 a 75 mg IV por 1 a 2 dias. Nos casos de grande estresse cirúrgico o paciente deverá receber a suplementação de 100 mg IV na noite anterior à cirurgia e no dia seguinte, de 50 a 100 mg IV a cada 6 a 8 horas até a estabilização do quadro. Essa dosagem deverá ser reduzida gradualmente em 3 a 5 dias até a faixa de manutenção. Pacientes que desenvolvem hipotensão arterial ou piora do quadro no pós-operatório devem receber a dose máxima de 200 a 400 mg IV de hidrocortisona ao dia. Em casos de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), sepse, cirurgia de emergência ou outras situações semelhantes, o paciente deve ser tratado como se estivesse em crise adrenal (SILVA *et al.*, 2016).

Durante uma crise adrenal é preconizada a administrar dose de ataque com 100 mg de hidrocortisona IV, seguida de 50 mg de 4/4 horas ou de 6/6 horas, IV, durante as primeiras 24 horas. Essa dosagem é reduzida lentamente nas 72 horas seguintes e a via de administração deve ser substituída pela enteral, a partir do momento em que o paciente estiver apto à ingestão alimentar. A fludrocortisona a 0,1 mg por via oral (VO) pode ser associada (BARTHEL *et al.*, 2018).

O tratamento concomitante da doença de Addison (DA) e da tuberculose (TB) pode ser desafiador, principalmente devido as interações entre os fármacos utilizados no tratamento. A rifampicina, utilizada no tratamento da TB é um forte indutor do sistema do citocromo P 450 (CYP), envolvido no metabolismo dos corticoides. Dessa forma, os indivíduos que realizam o tratamento simultâneo apresentam níveis plasmáticos mais baixos de drogas esteroides. O ajuste de doses é possível e necessário na maioria desses casos, aumentando em três e duas vezes, respectivamente, as dosagens de hidrocortisona e fludrocortisona no tratamento com tuberculostáticos (NOMAN *et al.*, 2016).

Nos últimos anos tem sido cada vez mais estudada novas alternativas de tratamento para a doença de Addison, sobretudo que envolvam maior simplicidade na posologia e baixo custo. Uma das alternativas descritas é a hidrocortisona oral de liberação modificada (Plenadren®) que pode ser tomada em uma só dose ao dia, pela manhã. O comprimido possui uma camada externa de liberação rápida e uma camada interna de liberação tardia capaz de mimetizar ainda mais os níveis de cortisol durante o dia e reduzir os efeitos colaterais propiciados pela hidrocortisona convencional (SILVA *et al.*, 2016). Outras abordagens terapêuticas experimentais em estágios iniciais foram descritas,

incluindo imunossupressão, terapia gênica, transplante e substituição de células e reprogramação (BARTHEL *et al.*, 2018).

O seguimento clínico do paciente com doença de Addison deve visar a manutenção do quadro clínico estável, assintomático, com normalidade do peso, pressão arterial e eletrólitos. Hipotensão arterial, hiponatremia, hipercalemia e aumento da atividade plasmática da renina (APR) sugerem dosagem baixa, enquanto a hipertensão arterial, hipocalemia, edema e supressão da APR sugerem dosagem acima do recomendado. A medida do ACTH plasmático para guiar a reposição glicocorticoide não é necessária. Os níveis salivares de cortisona, que se relacionam aos níveis séricos de cortisol livre, podem ser monitorados em casos de resposta inadequada ao tratamento ou quando se suspeite de má absorção e para a avaliação da adequação de reposição da hidrocortisona. A dosagem salivar de cortisona é realizada por cromatografia líquida e espectrometria de massa (SILVA *et al.*, 2016).

No acompanhamento e atendimento do paciente com DA é necessário promover a educação em saúde e o acesso à informação sobre seu quadro clínico, objetivando um tratamento ágil, adequado e livre de iatrogenias. Outro fator importante em relação aos portadores da doença diz respeito à qualidade de vida, comorbidades e fatores prognósticos, que se revelam inferiores em comparação à população geral. Além disso, apresentam maior incidência de transtornos afetivos, de distúrbios metabólicos e hospitalizações mais frequentes (BARTHEL *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A doença de Addison pode ser entendida como uma doença hormonal que, frequentemente é determinada por um processo autoimune caracterizado pela produção de autoanticorpos contra componentes do córtex adrenal. Dessa forma, é fundamental notar as implicações que podem resultar na vida do indivíduo portador de DA, caso não seja diagnosticado e tratado pois, a produção subnormal dos hormônios adrenais pode ter consequências graves variando com o estadiamento de evolução da doença.

Ademais, é extremamente interessante notar que a doença hormonal determina um comprometimento na imunidade que se dá pelo aumento da suscetibilidade a infecções decorrente da deficiência na produção de glicocorticoides. Assim, o estudo da adrenalite autoimune ajuda a ilustrar a íntima relação entre os sistemas imune e endócrino e as repercussões de distúrbios nesses sistemas sobre a manutenção da homeostase e a resposta ao estresse pelo organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTHEL, A.; *et al*. An update on Addison's disease. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, v. 127: p. 165-170, Dec. 2018.

CHABRE, O.; *et al*. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. Annales d'Endocrinologie, v. 78, n. 6, p. 490-496, Dec. 2017.

CHEN, S. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 81, n. 5, p. 1871-1876, 1996.

ERICHSEN, M.; *et al.* Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a norwegian registry. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 94, n. 12, p. 4882-4890, 2009.

FINOTTI, M.C.C.F. Síndrome de insuficiência androgênica na mulher: diagnóstico e implicações terapêuticas. Brasília Med, v. 50, n. 4, p. 312-317, Dez. 2013.

HALL, J.E. Hormônios Adrenocorticais. In: Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 77, p. 969-986. 2012.

LANG, K; *et al*. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, v. 29, n. 1, p. 25-32, Jan. 2015.

MITCHELL, A.; PEARCE, S. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. Nat Rev Endocrinol, v. 8, n. 5, p. 306-316, Jan. 2012.

MOFOKENG. T.R.P.; *el al*. Significant barriers to diagnosis and management of adrenal insufficiency in Africa. Endocrine Connections, v. 9, n. 5, p. 455-456, May. 2020a.

MOFOKENG T.R.P.; *et al*. Tiered healthcare in South Africa exposes deficiencies in management and more patients with infectious etiology of primary adrenal insufficiency. PLoS One. v. 15, Nov. 2020b.

NICOLAIDES, N.; *et al*. Adrenal Insufficiency. In: FEINGOLD, K.R.; *et al*. South Dartmouth (MA): MDText.com. 2000.

NOMAN, S.V.H.; *et al*. Addison's Disease caused by tuberculosis: diagnostic and therapeutic difficulties. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, v. 5, n. 8, Aug. 2018.

ROMANHOLI, D.J.P.C.; SALGADO, L.R. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 51, n. 8, p. 1280-1292, Nov. 2007.

SILVA, R.R. do C.; *et al*. Insuficiência adrenal: diagnóstico e tratamento. *In*: VILAR, L.; *et al*. Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 38, p. 650-659. 2016.

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA CELÍACA E ENDOCRINOPATIAS AUTOIMUNES

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
[2]Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
[3]Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Jataí.
[4] Acadêmico de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior.

AUTORES

ABRAÃO MENDES PEIXOTO [1]
BRUNA CAPPELLI COUTINHO[2]
BRUNO DE OLIVEIRA VAZ LANZA[1]
BRUNO LUCAS DE ANDRADE[1]
PEDRO DUARTE MOREIRA ANDRADE[4]
VINÍCIUS NUNES SOARES[1]
VITOR AUGUSTO PEREIRA DE CARVALHO[1]
VITÓRIA MORAES DE CAMPOS BELO[3]

Palavras-chave: *doença celíaca; endócrino; autoimune.*

INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC) é um distúrbio imunomediado caracterizado por uma intolerância ao glúten, presente nos grãos de trigo, centeio e cevada que provoca inflamação nas células da mucosa do intestino delgado com consequente destruição das vilosidades intestinais e frequente má-absorção. Desconforto abdominal, perda ponderal e diarreia também são manifestações gastrointestinais típicas (HUJOEL, 2019).

A susceptibilidade à doença sofre grande influência genética, apresentando íntima relação com genes do sistema antígeno leucocitário humano como o HLA DR3/DQ2 e o HLA DR4/DQ8 que são encontrados nos portadores do distúrbio. Tais genes codificam proteínas de superfície fundamentais no processo de apresentação de antígenos ao sistema imune. Na fisiopatologia da doença destaca-se a enzima transglutaminase tecidual (TG2) que atua como autoantígeno e aumenta a afinidade das moléculas de glúten que atingem a lâmina própria do intestino delgado pelas proteínas DQ2 e DQ8 da superfície de células apresentadoras de antígenos, contribuindo para a resposta imune destrutiva mediada pelas células T (KAHALY, 2018).

Diversos testes sorológicos são úteis para rastreio da população alvo, entretanto, os mais sensíveis e específicos são IgA reativa ao tecido endomisial e IgA reativa à TG2. O diagnóstico definitivo é confirmado por endoscopia com biópsia e análise histopatológica (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Sabe-se que os genes DR3-DQ2 e DR4-DQ8 também são predisponentes e estão presentes em outras endocrinopatias autoimunes como o diabetes *mellitus* tipo 1, Tireoidite de Hashimoto, Doença de Graves e Doença de Addison, o que corroboram para uma associação entre a DC e essas patologias (KAHALY; SCHUPPAN, 2015).

MÉTODO

Realizou-se uma busca com ênfase na associação entre doença celíaca e endocrinopatias autoimunes por meio de uma revisão narrativa. Para tal, foi realizada pesquisa nas bases de dados virtuais: *Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os seguintes descritores foram usados: *celiac disease; endocrine; autoimmunity*. Os descritores foram combinados com o uso do operador booleano AND, sendo selecionados artigos nos idiomas português e inglês publicados a partir do ano de 2010. A busca compilou 51 artigos que avaliavam os conceitos, diagnósticos e os efeitos da DC, bem como de outras desordens endócrinas autoimunes. Excluíram-se 46 artigos com base na leitura de seus títulos, resumos e introdução por não tangenciarem nosso objetivo. Também, foram utilizados filtros priorizando relatos de caso, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que analisaram a associação e os efeitos das duas condições. Assim, chegamos ao total de 5 artigos para o estudo. Os dados coletados foram apresentados e discutidos em forma de texto, com base em sua relevância para o recorte do tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doença de tireoide

A associação entre as doenças autoimunes da tireoide e a DC não é recente. Na verdade, diversos trabalhos apresentam essa correlação, tanto em adultos quanto em crianças. A DC parece estar mais associada, por meio de mecanismos autoimunes, ao hipotireoidismo, mas também há relatos que apresentam uma correlação com o hipertireoidismo, por exemplo, na doença de Graves (FREEMAN, 2016).

Prevalência associada

Uma avaliação com 96 adultos (70 mulheres e 26 homens) com DC confirmada por biópsia constatou 16 participantes com tireoidite autoimune (11 mulheres e 5 homens), correspondendo a uma incidência de 16,67%. Nesse grupo, todos apresentavam hipotireoidismo, ainda que 4 apresentavam essa condição devido a procedimento prévio de radioablação com iodo ou tireoidectomia para tratamento de doença de Graves. Em outra avaliação mais ampla, com 242 celíacos, o hipotireoidismo associado teve prevalência de 12,9%, o triplo em relação ao controle (4,2%) (FREEMAN, 2016).

Links patogênicos

Os haplótipos B8 e DR3 do antígeno leucocitário humano, principal complexo de histocompatibilidade (MHC), ocorre em frequência aumentada em relação a população normal, tanto na doença celíaca quanto nas doenças autoimunes da tireoide. Uma outra hipótese é que a

permeabilidade intestinal aumentada na DC permite que número excessivo de antígenos entrem na circulação e gerem reações cruzadas com outros tecidos, incluindo a glândula tireoide (FREEMAN, 2016).

Correlações clínicas

A associação entre a tireoidite autoimune, especialmente hipotireoidismo e a DC traz também implicações clínicas. A atenuação dos sintomas de perda ponderal e diarreia, típicos da DC devido à redução dos níveis de hormônios tireoidianos circulantes, dificulta e retarda o diagnóstico de DC. Além disso, a baixa resposta dos pacientes com hipotireoidismo à terapia oral de reposição aos hormônios tireoidianos, devido aos prejuízos na absorção intestinal provocados pela DC, dificulta o manejo desses pacientes (FREEMAN, 2016).

Diabetes

Diversos relatos de caso reportaram a associação entre DC e diabetes *mellitus*, especialmente a do tipo I, apresentando inclusive, uma coexistência com doenças de tireoide. A maioria dos relatos apontam essa correlação mais evidente na faixa etária pediátrica, embora também existem estudos mais antigos que associam à população adulta (FREEMAN, 2016).

Prevalência associada

Em uma investigação realizada, 233 crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 foram rastreadas para marcadores sorológicos relacionados à DC. Dentre esses indivíduos, 19 foram positivos para os marcadores IgA endomisial e transglutaminase (TG2). Nesse grupo, 1 apresentava diagnóstico prévio para DC e 18 apresentavam-se assintomáticos ou oligossintómaticos. Após a realização de biópsia de intestino delgado, 14 apresentaram alterações histológicas moderadas a grave compatíveis com DC, 3 apresentaram linfocitose epitelial e 1 apresentou biópsia normal, levando a uma prevalência confirmada por biópsia de 7,7% (FREEMAN, 2016).

Links patogênicos

A correlação entre DC e DM tipo 1 é complexa com diversos fatores genéticos associados. Alguns dos genótipos mais fortemente associados são o DR3-DQ2 do MHC, presente em cerca de 90% dos pacientes com DC e em mais de 50% dos pacientes com DM 1 e o HLA-DQ8 que estima-se estar presente em cerca de 10% dos celíacos e em cerca de 70% dos pacientes com a diabetes em questão. Ademais, essa associação pode não se resumir apenas a fatores genéticos. Uma gama de fatores ambientais também exercem influência nessa correlação, tais como a microbiota que coloniza o trato gastrointestinal e sua influência sobre o sistema imune (FREEMAN, 2016).

Correlações clínicas

Estudos de curso de diagnóstico revelam que, geralmente, o diagnóstico de DM1 precede o de DC e na associação entre os distúrbios, os sintomas da DC são mais difíceis de serem tratados. Uma dieta livre de glúten também foi associada a um melhor controle glicêmico e, consequentemente, pode auxiliar na prevenção e no retardo de lesões decorrentes da hiperglicemia. Entretanto, ainda são necessários mais estudos para mensurar os reais impactos de uma dieta livre de glúten em pacientes com ambos os diagnósticos (FREEMAN, 2016).

Outras desordens endócrinas

A insuficiência adrenal autoimune (doença de Addison) também pode estar associada a DC, ainda que, muitos casos ocorram em um cenário de falha poliendócrina que pode incluir a Doença de Addison, tireoidite, insuficiência ovariana e DC. Em um estudo norueguês com 76 pacientes com Doença de Addison, 5 pacientes apresentaram biópsias compatíveis com DC e 1 paciente já apresentava diagnóstico anterior de DC. A infertilidade associada à falência ovariana também é um fator que parece estar associada a DC. Alguns estudos prospectivos estimam que 4% das mulheres inférteis apresentam doença celíaca e, em alguns casos, o tratamento com uma dieta livre de glúten associou-se com uma subsequente gravidez de sucesso (FREEMAN, 2016).

CONCLUSÃO

Fica claro que fatores genéticos, epidemiológicos e clínicos são parâmetros fundamentais para entendermos a relação entre doença celíaca e endocrinopatias autoimunes. Dessa maneira, tendo-se em vista a correlação genética, a prevalência associada e as implicações clínicas diante de um diagnóstico de endocrinopatia imunomediada, sobretudo DM tipo 1 e tireoidite autoimune, é importante o rastreio e pesquisa para DC e vice-versa. Assim, se torna possível a realização de diagnósticos mais precoces e, consequentemente, direcionar o tratamento e os melhores prognósticos.

Ainda deve-se garantir um acompanhamento longitudinal desses pacientes, pois há a possibilidade de que, as doenças em desenvolvimento se manifestarem mais tardiamente, tendo atenção especial aos pacientes com história familiar positiva. Por fim, vale ressaltar a necessidade de mais estudos que analisem a relação entre a não ingestão de glúten ou uma redução no seu consumo e o desenvolvimento de doenças autoimunes, devido a incongruência dos trabalhos disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FREEMAN, H.J. Endocrine manifestations in celiac disease. World journal of gastroenterology, v. 22, n. 38, p. 8472, 2016.

HUJOEL, I.A.; *et al.* Celiac disease: clinical features and diagnosis. Gastroenterology Clinics, v. 48, n. 1, p. 19-37, 2019.

KAHALY, G.J.; *et al*. Celiac disease and glandular autoimmunity. Nutrients, v. 10, n. 7, p. 814, 2018.

KAHALY, G.J.; SCHUPPAN, D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. Digestive Diseases, v. 33, n. 2, p. 155-161, 2015.

SILVA, T.S.G.; FURLANETTO, T.W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010.

DOENÇA DE CROHN - PARADIGMAS CONTEMPORÂNEOS DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Odontologia pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia-MG, Brasil.
[2]Professor Doutor, Departamento de Anatomia Humana, Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – Uberlândia-MG, Brasil
[3]Professor Doutor, Departamento de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia (FOUFU). Uberlândia-MG, Brasil.

AUTORES

CAIO FOSSALUSSA DA SILVA[1]
ANNY ISABELLY DOS SANTOS SOUZA[1]
FABIO FRANCESCHINI MITRI[2]
JOÃO CÉSAR GUIMARÃES HENRIQUES[3]

Palavras-chave: *autoimune; manifestações orais;boca.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica e granulomatosa que afeta o sistema gastrointestinal de forma ampla, cuja etiologia não é inteiramente compreendida. Embora atualmente entenda-se que é uma hipersensibilidade mediada imunologicamente e por influência de fatores ambientais como o tabagismo, em um indivíduo geneticamente susceptível (BOKEMEYER *et al.*, 2018; JIANZHONG, 2014). A fisiopatologia da doença está associada com anomalias de células T helper que se diferenciam em linfócitos Th1 e Th17, desencadeando posteriormente uma superprodução de citocinas, como IL-12, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa. Os prováveis antígenos relacionados à doença respondem por bactérias entéricas ou autoantígenos do trato intestinal que seriam alvos da enfermidade autoimune por sua vez, agridem os tecidos, alterando-os e remodelando-os com a formação de granulomas inflamatórios (BENCHIMOL *et al.*, 2014).

Clinicamente a doença manifesta-se com maior prevalência em caucasianos, com discreta predileção pelo sexo feminino, sendo diagnosticado principalmente no início da fase adulta (KARLINGER *et al.*, 2000). Há uma aparente tendência familiar para a doença de Crohn, ao menos

em parte dos pacientes, já que aproximadamente 20% mostram algum familiar de primeiro grau acometido pela doença. A enfermidade pode afetar todo o trato gastrointestinal, com especial destaque para o íleo terminal e o cólon. Porém, manifestações não intestinais podem ocorrer em aproximadamente 50% dos indivíduos acometidos antes das lesões entéricas, em locais como: pele, olhos, articulações e pulmão. Os sinais e sintomas da doença são bem extensos e envolvem dor abdominal, diarreia, febre, sangramento renal, estenose do lúmen intestinal, úlceras pépticas, diverticulites, abscessos com fistulalizações, vômito, perda de peso, perda de apetite, enterorragia, eventual obstrução nasal e epistaxe. Em crianças, a doença pode determinar retardo no desenvolvimento associado à colite e ileocolite disseminadas (HUSSEY *et al.*, 2011).

As manifestações orais da DC mostram uma ampla divergência com estudos mostrando variação de 4% até 80% de acometimento nos pacientes (JAJAM *et al.*, 2017). As lesões orais podem preceder o envolvimento intestinal, conforme diversos estudos retrospectivos de indivíduos apresentando manifestações orofaciais antes dos quadros inflamatórios intestinais, envolvendo praticamente todas as regiões da cavidade oral, tais como: lábios, gengivas, sulcos vestibulares e mucosas jugais (JURGE *et al.*, 2014; GALBRAITH *et al.*, 2005; PITTOCK, 2001). As lesões orais presentes usualmente são mais graves durante a doença intestinal ativa, entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes continuam manifestando lesões orais, apesar do controle intestinal da enfermidade (ROWLOAND *et al.*, 2010; KRISKOVICH *et al.*, 2000).

Estas lesões podem ser divididas em dois grupos: as lesões específicas em que há envolvimento direto das membranas mucosas como resultado do processo da doença de Crohn e histopatologia compatível com granulomas; lesões reativas inespecíficas da doença, sem a presença microscópica dos granulomas típicos (BANGSGAARD *et al.*, 2011). Os sintomas orais da doença incluem várias manifestações, tais como: ulcerações diversas, úlceras profundas no vestíbulo e gengiva, inchaço de lábios, edema da mucosa com tecido em dobras ou corrugações (aparência clássica de "paralelepípedos"), hiperplasias da mucosa oral, tecido gengival semelhante ao *epulis fissurato*, queilite angular, hiperplasia gengival, agravamento da doença periodontal, disgeusia, dislalia, paladar metálico e disfagia (HABASHNEH *et al.*, 2012; STAVROPOULOS *et al.*, 2004). As lesões orais da doença de Crohn são mais comumente encontradas em crianças do que em adultos, além disso, na infância as manifestações bucais representam um sinal ainda mais precoce para o aparecimento da doença (GIRLICH *et al.*, 2002; STRIKER; BRAEGGER, 2000).

O diagnóstico da doença de Crohn envolve um conjunto de achados clínicos e histopatológicos. Nas informações clínicas, podemos destacar o exame físico do paciente pelo profissional, observando sinais e sintomas típicos da doença (LITSAS, 2011). A realização de endoscopia, exames de imagem e laboratoriais (hemograma completo, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, dosagem de albumina, pesquisa de anticorpos IgG e IgA contra o *Saccharomyces cerevisiae* e anticorpos anti-citoplasma perinuclear de neutrófilos) (HARBORD *et al.*, 2016).

Para as informações histopatológicas é importante que seja realizada a biópsia das lesões causadas pela DC que, considerando as lesões gastrointestinais, espera-se a presença de granulomas não necrosantes na microscopia. O diagnóstico final geralmente ocorre depois de se excluir outras doenças e condições que causariam similar inflamação granulomatosa, como a tuberculose,

sarcoidose e doença por arranhões dos gatos. Biópsias de eventuais lesões orais devem ser realizadas, dada a relativa facilidade de acesso e a capacidade de auxiliar o diagnóstico. Entretanto, é importante destacar a possibilidade de ocorrência de lesões orais inespecíficas da DC, onde os típicos granulomas não necrosantes não são identificados, mesmo também se tratando de uma manifestação oral da doença. A biópsia oral contribui para diferenciação de outras granulomatoses orofaciais, incluindo reações de corpos estranhos, sarcoidose, infecção microbacteriana típica e atípica e sepse fúngica (HARBORD *et al*., 2016; GALBRAIT *et al.*, 2005; SANDERSON *et al*., 2005; GIRLICH *et al*., 2002).

De uma forma geral, os principais medicamentos utilizados na terapia da DC são da classe dos glicocorticoides, imunomoduladores, produtos biológicos e dietas elementares que agem no controle das manifestações adversas da doença (VAVRICKA *et al.*, 2005). Portanto, a terapia de maneira geral objetiva o alívio sintomático da enfermidade, com redução das inflamações, prevenção de recidivas e de eventuais intervenções cirúrgicas, além da melhora geral da qualidade de vida dos indivíduos. Fármacos como os aminossalicilatos, prednisolona, mercaptourine, azatioprina, tiopurinas e metotrexato são comumente utilizados no tratamento (LICHTENSTEIN *et al*., 2009). Agentes do fator de necrose antitumoral da imunoglobulina G1 totalmente humana (como infliximabe e adalimumabe) e o anticorpo humanizado antialpha4-integrina IgG4 (natalizumabe) também vem produzindo resultados promissores.

O controle nutricional também envolve o tratamento da doença com a eventual suplementação dietética (VAN ASSCHE *et al.*, 2006). Procedimentos cirúrgicos podem ser necessários em certas ocasiões de exacerbação da doença, como em casos de obstrução intestinal com abscessos e fistulizações. A manutenção de uma satisfatória qualidade de vida, baseada em uma alimentação equilibrada e com atividade física regular é fundamental para a minimização dos efeitos adversos da doença e sucesso do tratamento. Inclusive evitando o eventual retardo no desenvolvimento, quando presente em crianças. O controle das doenças orais costuma ser desafiador e de difícil resolução, exigindo quase sempre glicocorticoides tópicos, além disso, fármacos sistêmicos usualmente empregados para o controle da doença podem culminar com a remissão de todas as lesões orais (HARBORD *et al*., 2016; VERNIER-MASSOUILLE *et al*., 2008).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de março a junho de 2020 por meio de pesquisas nas bases de dados P*ubMed e Medline.* Foram utilizados os descritores: Crohn disease, oral manifestations, autoimmune. Desta busca foram encontrados 21 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2003 a 2020, que abordavam as temáticas epidemiologia do envelhecimento populacional, imunossenescência e imunização em idosos, estudos do tipo revisão sistemática e estudos de caso, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: são: 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 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: manifestações orais, cirurgia, efeito do tabaco, reações inflamatórias, alterações da microbiota, tratamento com anti-TNF-alfa, lesões pediátricas e deformidades causadas em pacientes com DC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DC é entendida atualmente como uma hipersensibilidade autoimune do tipo IV, caracterizada por grande infiltração de linfócitos TH1 e TH17 em associação com uma superprodução de citocinas locais, como por exemplo, o fator de necrose tumoral, interleucina 12 e interferon gama que agem nos tecidos remodelando-os a favor da constituição de granulomas locais. A etiologia da doença é ainda alvo de estudos e melhores esclarecimentos, no entanto, fatores genéticos e ambientais, sabidamente estão relacionados ao desencadeamento dessa enfermidade autoimune. Clinicamente, trata-se de uma doença com manifestações intestinais inflamatórias localizadas nos mais diversos sítios, tais como o íleo, colón ascendente, colón transverso, colón descendente e colón sigmoide, desencadeando quadros de diverticulites intestinais, abscessos que eventualmente fistulizam. Uma série de sinais e sintomas possíveis podem ocorrer como: diarreia, dor abdominal, úlceras em pele, lesões em boca (BOKEMEYER *et al*., 2018; KOLHO; AINAMO, 2016; JIANZHONG, 2014).

As manifestações orais da DC caracterizam-se por acometimentos não intestinais, por vezes menos frequentes nos pacientes, porém de grande importância no curso da doença. Relatos do aparecimento de lesões orais previamente às manifestações intestinais são comuns e o agravamento destas lesões na boca parece acompanhar sincronicamente o agravamento das lesões no intestino. Também é frequentemente relatado na literatura, a persistência de lesões na cavidade oral nos mais diferentes sítios, à despeito da remissão e controle das manifestações intestinais (WILLIAM *et al*., 2007; SANDERSON *et al*., 2005).

A DC, dentre diversas características imunologicamente mediadas presentes, é representada pela formação de “granulomas” nos tecidos alvos da doença, onde as manifestações inflamatórias ocorrem. Entretanto, nas manifestações orais da enfermidade, há duas possibilidades bem definidas e distintas possíveis, a saber, as lesões orais específicas, caracterizadas pelos típicos granulomas da DC; e as lesões orais reativas inespecíficas, que cursam com a inexistência histopatológica dos granulomas típicos (BANGSGAARD *et al.*, 2011; HENSCHEL *et al.*, 2002).

O tratamento da DC é desafiador e complexo, abrangendo uma extensa gama de fármacos com efeitos imunomoduladores, imunossupressores e anti-inflamatórios. A resolução definitiva e absoluta da doença é dificilmente obtida e a terapia usualmente objetiva o controle da enfermidade com a utilização crônica de fármacos que, por vezes, implicam em muitos efeitos colaterais e deletérios aos indivíduos acometidos. No contexto do plano de tratamento, é condição *sine qua non*, as orientações para que os pacientes instituam uma rotina de vida que envolva uma alimentação saudável associada à prática de exercícios físicos regulares, com vistas a minimizar os efeitos

adversos da terapia (HARBORD *et al*., 2016; TRIANTAFILLIDIS *et al*., 2008; VAN ASSCHE *et al.*, 2006).

A DC é uma das inúmeras doenças autoimunes que assolam a humanidade e desafiam a medicina com a necessária busca de medicações que possam controlar a doença, minimizando os inevitáveis efeitos adversos que acompanham a farmacodinâmica. Infelizmente, a cura absoluta da maioria destas doenças parece estar em um horizonte ainda distante e, deste modo, cabe aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento aturarem em busca da melhor qualidade de vida possível dos indivíduos acometidos. Gastroenterologistas, dermatologistas, estomatologistas, nutricionistas e educadores físicos compõem parte do *rol* de profissionais que podem estar envolvidos no controle desta doença que, por vezes, comprometem substancialmente a vida dos pacientes. Desta feita, ações profissionais interdisciplinares coordenadas e planejadas parecem ser definitivamente o melhor caminho para resultados exitosos a favor do bem-estar das pessoas que requerem cuidados em saúde (ECKEL *et al*., 2017; LICHTENSTEIN *et al*., 2009).

CONCLUSÃO

A doença de Crohn é uma enfermidade autoimune inflamatória crônica que comumente determina uma série de complicações ao organismo dos indivíduos acometidos, especialmente relacionadas ao trato gastrointestinal. Glicocorticoides, imunomoduladores, anti-inflamatórios são exemplos de fármacos potencialmente utilizados para a doença que pode ter manifestações em locais diversos, tais como: pele, olhos, articulações e pulmão.

As manifestações orais da doença de Crohn mostram uma ampla divergência na literatura quanto a sua prevalência e podem, em muitos casos, preceder os achados intestinais. Lesões orais específicas com a presença histológica dos granulomas típicos da doença e, não específicas que cursam com a ausência deles, são possibilidades factíveis de serem identificadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANGSGAARD, N.; *et al*. Organised angular cheilitis as the initial sign of Crohn's disease in two children. BMC Gastroenterology, v. 91, n. 2, p. 207-208, Sept. 2010.

BENCHIMOL, E.I.; *et al.* Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology, v. 147, n. 4, p. 803-813, Oct. 2014.

BOKEMEYER, A.; *et al.* Successful treatment of oral Crohn's disease by anti-TNF-alpha dose escalation - a case report. BMC Gastroenterology, v. 18, n. 88, p. 1-3, June. 2018.

ECKEL, A.; *et al*. Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. Journal of Clinical Experimental Dentistry, v. 9, n. 7, p. 934-938, July. 2017.

GALBRAITH, S.S.; *et al*. Asymptomatic inflammatory bowel diseasepresenting with mucocutaneous findings. Pediatrics, v. 116, n. 3, p. 439-444, Aug. 2005.

GIRLICH, C.; *et al*. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 14, n. 8, p. 873-876, Aug. 2002.

HABASHNEH, R.A.; *et al*. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. Journal of Periodontal Research, v. 47, n. 3, p. 293-298, June. 2012.

HARBORD, M.; *et al.* The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's & colitis, v. 10, n. 3, p. 239–54, Marc. 2016.

HENSCHEL, R.; *et al*. Morbus-Crohn-assoziierte Dermatosen. Deutsches Ärzteblatt, v. 99, n. 50, p. 3401-3410, Oct. 2002.

HUSSEY, S.; *et al*. Disease outcome for children who present with oral manifestations of Crohn's disease. European Archives of Paediatric Dentistry, v.12, n. 3, p. 167-9, June. 2011.

JAJAM, M.; *et al.* Oral manifestations of gastrointestinal disorders. Journal of Clinical and Experimental Dentistry, v. 10, n. 10, p. 1242-1248, Oct. 2017.

JIANZHONG, H. The genetic predisposition and the interplay of host genetics and gut microbiome in Crohn disease. Clinics in Laboratory Medicine, v. 34, n. 4, p. 763-770, Dec. 2014.

JURGE, S.; *et al*. Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. British Journal of Hospital Medicine, v. 75, n. 9, p. 497-501, Sept. 2014.

KARLINGER, K.; *et al*. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. European Journal of Radiology, v. 35, n. 3, p. 154-167, Sept. 2000.

KOLHO, K.L.; AINAMO, A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. Expert Review of Clinical Immunology, v. 29, p. 1-9, June. 2016.

KRISKOVICH, M.D.; *et al*. Nasal septal perforation: a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. Ear, Nose & Throat Journal, v. 79, n. 7, p. 520-523, July. 2000.

LICHTENSTEIN, G.R.; *et al*. Management of Crohn's disease in adults. Official Jurnal of the American College of Gastroenterology, v. 104, n. 2, p. 465-483, Feb. 2009.

LITSAS, G. Crohn's disease of the mouth: report of a case. European Journal of Paediatric Dentistry, v. 12, n. 3, p. 1-3, Sept. 2011.

PITTOCK, S.; *et al*. The oral cavity in Crohn's disease. Journal of Pediatrics, v. 138, n. 5, p. 761-767, May. 2001.

ROWLOAND, M.; *et al*. Looking in the mouth for Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases, v. 16, n. 2, p. 332-337, Feb. 2010.

SANDERSON, J.; *et al*. Orofacial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? Inflammatory Bowel Diseases, v. 11, n. 9, p. 840-846, Sept. 2005.

STAVROPOULOS, F.; *et al*. Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: acase report. Pediatric Dentistry Journal, v. 26, n. 4, p. 355-358, July./Aug. 2004.

STRIKER, T; BRAEGGER, C.P. Oral manifestations of Crohn's disease. The New England Journal of Medicine, v. 342, n. 1, p. 1644, Feb. 2000.

TRIANTAFILLIDIS, J.K.; *et al*. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report. Journal of Medical Case Reports, v. 2, n. 60, p. 60, Feb. 2008.

VAN ASSCHE, G.; *et al*. Emerging biological treatments in inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases*, v. 24, n. 1-2, p. 131-136, 2006.

VAVRICKA, SR *et al*. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. The American Journal of Gastroenterology, v. 106, n. 1, p. 110-119, Jan. 2011.

VERNIER-MASSOUILLE, G et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, v. 135, n. 4, p. 1106-1113, Oct. 2008.

WILLIAM, T.; *et al*. Early oral presentation of Crohn's disease. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 5, n. 8, p. 678-679, Aug. 2007.

AGENESIA DE ADENOHIPÓFISE: ESTUDO E RELATO DE CASO

FILIAÇÃO

[1]Mestre de Endocrinologia, docente na Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
[2]Acadêmicos de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

AUTORES

MILA PONTES RAMOS CUNHA[1]
ANA RAQUEL WHITAKER FILIPE[2]
BÁRBARA MAMEDE SILVA MACHADO[2]
CAMILLA CARAMASCHI VERNIZZI[2]
CARLA ROSSINI CREPALDI[2]
GABRIELA DA SILVA CERVI MACHADO[2]
GRETHA FABER BORTOLAN[2]
MARIA LUIZA RICARTE RUGGERI[2]
MARCELO EDUARDO RAMOS BARBOSA[2]
RAFAELA SILVEIRA XIMENES DE SOUZA[2]
STEFANI ZAQUÉ MONÇÃO[2]

Palavras-chave: *agenesia; adenohipófise; panhipopituarismo; reposição hormonal.*

INTRODUÇÃO

O pan-hipopituitarismo secundário à agenesia de adenohipófise é uma patologia congênita rara de padrão autossômico rece, com maior incidência no sexo masculino. A agenesia de adenohipófise ainda não possui causas totalmente esclarecidas, entretanto, a hipótese mais aceita atualmente é a que mutações em genes específicos (HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, PROKR2, OTX2, ISL1, PROP1 e POU1F1) estariam relacionadas com o comprometimento do desenvolvimento da glândula (ARRIGO *et al.*, 2006). Assim, o dano genético prejudica a estrutura do órgão desde a vida intrauterina o que exige a compreensão da embriologia, fisiologia e anatomia da região para o melhor entendimento desta patologia. Para elucidar a importância de tal doença apresenta-se o caso de paciente portadora de panhipopituarismo secundário à agenesia da adenohipófise.

MÉTODO

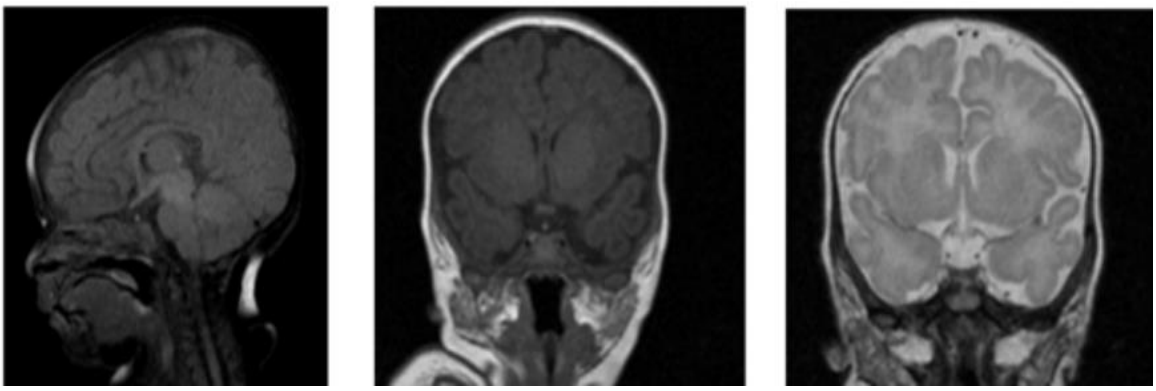
Pesquisa de revisão bibliográfica realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021 na base de dados *PubMed, JCI (The Journal of Clinical Investigation), Journal of Medical Case Reports e SciELO (Scientific Electronic Library Online)* e no relato de caso de uma paciente com agenesia de adenohipófise diagnosticada e acompanhada pelo ambulatório de endocrinologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Desta busca resultaram

24 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de seleção. Os resultados foram apresentados e discutidos em forma de categorias divididas em: embriologia, anatomia, fisiopatologia, achados clínicos, laboratoriais e de imagem e no tratamento.

Caso clínico

Paciente do sexo feminino, atualmente com 6 anos de idade, nascida a termo por parto cesariana devido iminência de ruptura uterina após uma gestação sem intercorrências. Pais não consanguíneos. O peso ao nascer foi de 3455 g, estatura de 46,5 cm e perímetro cefálico de 36 cm. Ao exame físico apresentava alguns sinais de dismorfismos característicos (saliência frontal proeminente, nariz em sela e hipoplasia facial). No primeiro dia de vida evoluiu com hipotonicidade, hipoatividade, cianose e nistagmo, associados à hipoglicemia grave (glicemia sérica = 20 mg/dl). Nos dias subsequentes evoluiu com icterícia, crises convulsivas associadas à hipoglicemia e choque, necessitando de suporte ventilatório e uso de drogas vasoativas. Os exames coletados durante episódio de hipoglicemia revelaram cortisol = 0,22 nmol/l (4,2 a 5,6); Hormônio de crescimento(GH)< 0,25 ug/l; ACTH indetectável; TSH = 5,59 mUI/l (0,4 a 5,5) e T4 livre = 0,67 ng/dl (0,7 a 1,8). A ressonância nuclear magnética de sela túrcida demonstrou ausência de adenohipófise e revelou a neuro-hipófise em situação discretamente elevada junto à haste hipofisária, sem ocupar a sua posição habitual, sugerindo ectopia (Figura 1).

Figura 1: Ressonância magnética apresentando ausência de adenohipófise.



Fonte: Acervo próprio.

Foi iniciada terapia com hidrocortisona endovenosa na dose de80 mg/m^2 de superfície corpórea, em bolus, seguida da mesma quantidade fracionada em 4 a 6 tomadas endovenosas nas 24 horas. Houve melhora das crises hipoglicêmicas e após 72 horas do início da reposição com a hidrocortisona foi introduzido levotiroxina, na dose de 10 mcg/Kg/dia. A introdução do GH foi um pouco mais demorada, tendo sido introduzido no 1° mês de vida na dose de 0,1 UI/Kg/dia (0,0333 mg/Kg/dia). A hidrocortisona foi passada para via oral assim que a paciente estabilizou os episódios de hipoglicemia. Optou-se pelo acetato de hidrocortisona na dose 10 mg/m^2 de superfície corpórea por dia, dose divida em 3 tomadas diárias. Paciente mantém acompanhamento no ambulatório de endocrinologia com bom desenvolvimento neuropsicomotor, estatura dentro do canal de crescimento familiar e sem episódios de hipoglicemia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embriologia

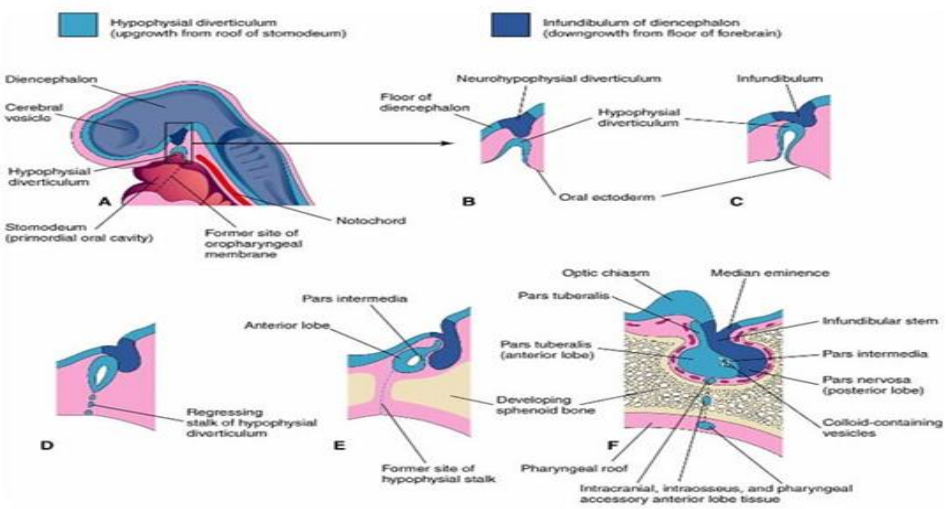
Para o estudo do caso exposto é necessário o domínio da origem embriológica da glândula hipofisária. A hipófise é dividida em duas porções: anterior (adenohipófise) e posterior (neurohipófise) de forma que cada uma das partes possui um antecessor distinto.

O processo de organogênese hipofisária inicia-se por volta da quarta ou quinta semana de gestação, já por volta da vigésima semana gestacional há a maturação da unidade hipotalâmica-hipofisária (LARKIN; ANSORGE, 2017).

A adenohipófise possui origem embriológica em uma evaginação ectodérmica da orofaringe (cavidade bucal primitiva - estomodeum), denominada bolsa de Rathke, a qual com o tempo, migra até a região posterior atingindo a neuro-hipófise. Após entrar em contato com a região posterior, a bolsa de Rathke modifica sua forma de desenvolvimento, o que acarreta no incremento deste na região do lobo intermediário. Nesse sentido, esta região acaba manifestando a capacidade de secretar hormônios específicos como a pró-opiomelanocortina e o hormônio adenocorticotrófico (DORTON, 2000).

A neurohipófise, por outro lado, é derivada do ectoderma neural, mais precisamente da parte ventral do diencéfalo. Seu desenvolvimento ocorre durante a quinta à sexta semana de gestação, culminando na proliferação de um tipo celular específico: os pituicitos os quais fazem a conexão entre o hipotálamo e a neurohipófise, o que dá origem ao eixo hipotálamo-hipófise (Figura 2) (DORTON, 2000).

Figura 2. Desenvolvimento embriológico da hipófise.



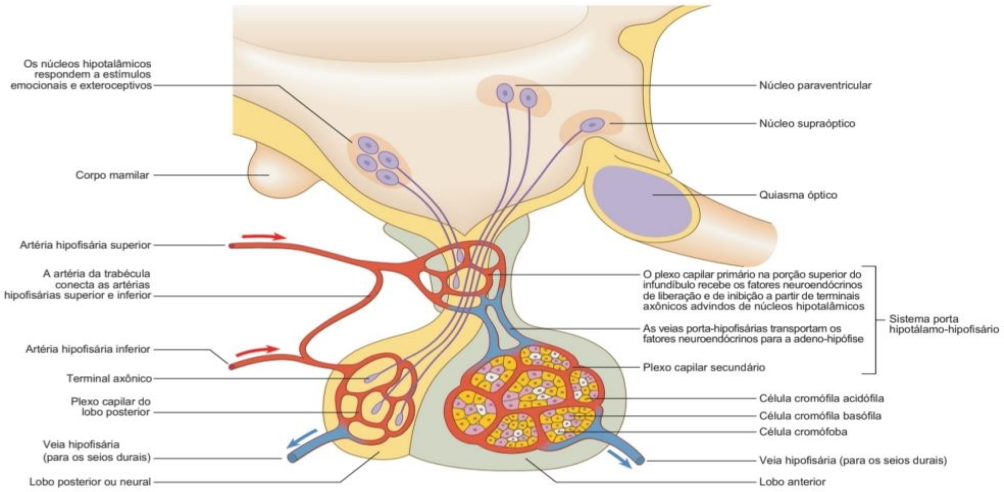
Fonte: Moore; Persaud (2003).

Anatomia

A hipófise é uma glândula endócrina que possui duas porções: a adenohipófise, ou hipófise anterior e a neuro-hipófise, ou hipófise posterior. Caracterizada como uma estrutura ovóide de 12mm em seu maior diâmetro, está localizada na sela túrcica do osso esfenóide e é recoberta pela meninge dura-máter em sua parte superior, a qual a separa do quiasma óptico e, inferiormente, faz contato com o seio cavernoso. Além disso, a glândula está conectada ao hipotálamo através do infundíbulo, uma estrutura derivada do túber cinéreo (GRAY, 2008).

A adenohipófise é dividida em parte anterior e parte intermediária que são separadas entre si pela haste hipofisária no período fetal e pós-natal. A parte anterior caracteriza a porção glandular propriamente dita. Por ser uma glândula endócrina de extrema importância, a adenohipófise é muito vascularizada e as artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo de toda a hipófise são originadas das artérias carótidas internas, as quais se ramificam e originam as artérias hipofisárias superiores e inferior que, por sua vez, originam os ramos lateral e medial. As artérias hipofisárias superiores são responsáveis pelo suprimento sanguíneo da eminência mediana (parte inferior do infundíbulo). A drenagem venosa da hipófise ocorre pelos vasos porta-hipofisários longos, os quais desembocam na porção distal da adenohipófise (Figura 3) e essa íntima relação vascular possui um papel fundamental no controle fisiológico da glândula. Uma vez que, são responsáveis por levarem neuropeptídeos provenientes de neurônios do hipotálamo até a hipófise anterior, controlando sua produção hormonal (GRAY, 2008).

Figura 3. Representação anatômica e vascular da glândula hipófise.



Fonte: adaptado de Gray (2008).

As células epiteliais da adenohipófise possuem diferentes nomenclaturas de acordo com os hormônios que produzem: gonadotrofos (hormônio luteinizante- LH e hormônio folículo estimulante - FSH), corticotrofos (hormônio adrenocorticotrófico - ACTH), tireotrofos (hormônio tireoestimulante - TSH), somatotrofos (hormônio do crescimento – GH) e lactotrofos (prolactina -

PRL). É importante ressaltar que esses grupos celulares estão distribuídos de forma distinta na adenohipófise, sendo os gonadotrofos e os somatotrofos mais presentes na região póstero-lateral e os corticotrofos e tireotrofos localizados mais próximos à região ântero-medial. Os primeiros são mais propensos a sofrerem lesões traumáticas mecânicas, enquanto os últimos não (MOLINA, 2014).

Fisiologia

A fisiologia da hipófise anterior consiste na produção e liberação de hormônios tróficos na corrente sanguínea, os quais atuam como estimuladores em tecidos alvos. Sua produção depende dos neuropeptídeos hipotalâmicos que são transportados pelas veias porta hipofisárias. Ao chegar na adenohipófise os neuropeptídeos se ligam aos seus específicos receptores de superfície celular, os quais ativam pela proteína G, vias intracelulares que resultam na produção dos hormônios (SHOBACK, 2013)

A classificação dos hormônios depende de sua composição, podendo ser subdivididos em glicoproteicos (TSH, FSH e LH), pró-opiomelanocortina (POMC) e família do GH e prolactina (Prl).O hormônio tireoestimulante (TSH) é sintetizado pelos tireotrofos da hipófise anterior após serem estimulados pelo TRH proveniente do hipotálamo. A liberação de TSH depende da concentraçãodos hormônios tireoidianos circulantes, especialmente T3, sendo a função a estimulação da tireóide para produção de T3 e T4, os hormônios tireoidianos, por sua vez, atuam em vias do metabolismo. A falta da produção de TSH resulta em um hipotireoidismo central, apresentando a clínica de fadiga, astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia (VILAR, 2016)

O hipotireoidismo congênito, se não tratado precocemente, causa danos irreversíveis ao cérebro, acarretando em atraso importante do desenvolvimento neuropsicomotor. Os hormônios gonadotróficos LH e FSH são produzidos pelos gonadotrofos após a estimulação das gonadotrofinas (GnRH). Esses hormônios têm como tecido alvo os ovários e testículos, os quais atuam na síntese de hormônios sexuais, espermatogênese, foliculogênese e ovulação. A diminuição dos níveis séricos desses hormônios causam imaturidade sexual e perda da pilificação (VILAR, 2016)

A clivagem do POMC pode produzir alguns hormônios importantes para a manutenção da fisiologia normal do corpo humano. A beta endorfina, um tipo de peptídeo opióide, é produzida a partir do POMC, suas ações incluem analgesia, modulação neuronal e efeitos comportamentais. O alfa MSH (hormônio melanócito estimulante) também advém do pró-hormônio, atuando nos melanócitos com o sistema de pigmentar a pele.Outro hormônio produzido pela clivagem de POMC é o ACTH. O pró- hormônio é sintetizado pelos corticotropos e mediado pela liberação de corticotrofina (CRH) do hipotálamo. De sua segmentação o ACTH é produzido, esse hormônio tem como local de ação a adrenal produzindo cortisol. A falta desse hormônio leva à hipoglicemia severa, náuseas, vômito, hipotensão, hiperpigmentação cutânea, depressão, dentre outros achados clínicos (VILAR, 2016)

Os últimos dois hormônios produzidos pela adenohipófise são o hormônio do crescimento (GH) e a prolactina. A liberação de GH pelos somatotropos é regulada pelo GHRH vindo do hipotálamo e tem ação excitatória; a somatostatina que tem ação inibitória. As ações desse hormônios depende do órgão alvo. Nos ossos, a atividade do GH começa ano primeiro ano de vida até a puberdade, sendo responsável pela velocidade de crescimento, estimulação da condrogênese e fusão das epífises. No tecido adiposo estimula a liberação e oxidação de ácidos graxos. Há também papel nos músculos, fígado e sistema imune, como captação de aminoácidos e proteínas, glicogenólise e produção de anticorpos, respectivamente (MOLINA, 2014)

A prolactina, por sua vez, depende da inibição dos lactotropos pela dopamina, somatostatina e GABA. Seu papel consiste na diferenciação da mama, com proliferação e ramificação dos ductos, desenvolvimento glandular e síntese de proteínas do leite e enzimas lactogênicas (MOLINA, 2014)

Fisiopatologia

A agenesia de adenohipófise caracteriza uma forma bastante severa de hipopituitarismo congênito e, além de muito rara, possui poucas referências na literatura mundial, algo em torno de 6 a 10 casos relatados. Assim, a fisiopatologia não está totalmente elucidada, mesmo que haja algumas hipóteses. Acredita-se que a falta de informações é devido à falta de exames de ressonância magnética. Uma das hipóteses diz respeito às mutações nos genes envolvidos no desenvolvimento da pituitária anterior a partir da Bolsa de Rathke, tais como ISL1, LHX3, LHX4, HESX1, PROP1 e POU1F1. No entanto, em alguns estudos mostram que não havia mutações em LHX3 e LHX4, não indicando relação com a agenesia de adenohipófise. Esse mesmo estudo mostrou que pode haver outro gene relacionado, o LIM-homeobox ISL1, o qual é transitoriamente expresso no ectoderma oral e na bolsa de primórdio e, em ratos, possui mutância nula e acarreta a falha na diferenciação desse ectoderma em outros tipos celulares. Além disso, a análise do gene HESX1, um gene repressor de transcrição que atua no desenvolvimento de estruturas anteriores tais como olhos, prosencéfalo, pituitária e epitélio respiratório, mostrou que mutações causam diversas anormalidades na hipófise e, em ratos, culmina em hipoplasia ou agenesia da adenohipófise (ARRIGO *et al.*, 2006).

Há ainda outras doenças que cursam com agenesia de adenohipófise, como a síndrome da interrupção da haste hipofisária (*Pituitary Stalk Interruption Syndrome*-PSIS), que também é uma causa de hipopituitarismo congênito e corresponde a 50% desses casos. Todavia, apenas 5% dos pacientes com PSIS possuem alguma mutação gênica nos genes presentes no início do desenvolvimento embrionário, como HESX1, LHX4, OTX2, SOX3 e PROKR2, sugerindo que os genes realmente responsáveis pela patogênese da doença ainda permanecem desconhecidos. Apenas 1/3 dos pacientes com PSIS sofreram algum tipo de injúria neonatal, como parto pélvico, asfixia perinatal, cesariana, o que reforça a hipótese de que há genes ainda não descobertos na fisiopatologia da doença (BAR *et al.*, 2015).

Cerca de 20 a 50% dos casos de PSIS possuem outras malformações congênitas, principalmente defeitos da linha média: lábios leporinos, ausência de diafragma, hipoplasia do nervo óptico e cérebro protuberante, reforçando a ideia de que os genes envolvidos são responsáveis pelo

desenvolvimento hipotalâmico-hipofisário. Além disso, ao nascimento, os bebês do sexo masculino normalmente apresentam criptorquidia e micropênis, o que fornece maiores indícios de que as causas para PSIS e agenesia de adenohipófise possuem origens pré-natais (RAM *et al.*, 2014).

Achados clínicos

Os aspectos clínicos apresentados pelo pan-hipopituitarismo secundários às agenesia de adenohipófise estão intimamente atrelados à deficiência dos hormônios produzidos pela respectiva glândula. Dentre as deficiências encontradas, três se destacam: deficiência de GH, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e TSH (VILAR, 2016)

A ausência de produção do hormônio do crescimento (GH) é causada pela alteração no gene PROP-1, citado anteriormente. Desse modo, os baixos níveis desse hormônio podem levar a uma baixa estatura e peso (nos primeiros meses tais padrões podem estar dentro dos limites de normalidade), posteriormente, redução da velocidade de crescimento, fáceis de boneca, presença de microfalia (sexo masculino), ganho de godura na região de tronco e atraso puberal com consequente redução dos níveis de LH e FSH (VILAR, 2016).

Outro fator importante é que a hipoglicemia em recém-nascido, como o caso da paciente estudada, deve ser investigada com cautela, pois pode indicar uma possível deficiência de ACTH associada. Esta deficiência de ACTH leva ao desenvolvimento de insuficiência adrenal secundária com sintomas como astenia, fraqueza, perda ponderal, inapetência e no período neonatal, hipoglicemia (VILAR, 2016). Dentre os sintomas anteriormente citados, o mais relevante e presente na paciente em questão é a hipoglicemia. Ela ocorre em decorrência da ausência de ACTH que, por sua vez, implica em uma deficiência de cortisol, hormônio contra regulador (ação oposta à insulina, ou seja, catabólica e hiperglicemiante), não consegue regular a taxa glicêmica da paciente. É por esse motivo que a paciente apresenta episódios recorrentes de hipoglicemia.

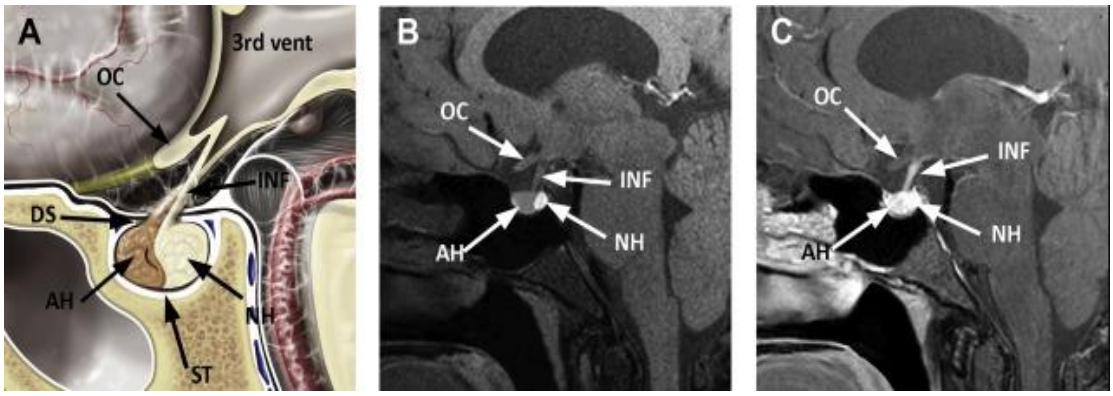
A deficiência de TSH leva ao hipotireoidismo central, o que apresenta laboratorialmente como TSH baixo ou próximo da normalidade e T3 e T4 com nívesi séricos inferiores aos valores de referência, caracterizando um problema na adenohipófise, diferentemente do primário (deficiência na glândula tireoide), no qual TSH encontra-se elevado e T3 e T4 baixos (VILAR, 2016).

Achados laboratoriais e de imagem

Nessa perspectiva, os achados clínicos tornam-se essenciais para o levantamento da hipótese diagnóstica, atrelado a alguns exames que podem auxiliar no estabelecimento de um diagnóstico definitivo. A ressonância magnética (RM) é um exame importante, pois permite identificar achados específicos. Considerando-se a anatomia de uma hipófise normal, espera-se que as imagens obtidas através da RM identifiquem a glândula preenchendo a sela túrcica, a porção anterior (adenohipófise) correspondendo a cerca de 75% do volume total da glândula; a porção posterior (neurohipófise) correspondendo ao ponto brilhante que pode ser observado estendendo-se do hipotálamo até a sela

túrcica e a haste hipofisária conectando a neuro-hipófise ao hipotálamo (CHAPMAN, 2020). A Figura 4 apresenta a imagem de uma hipófise em condições normais.

Figura 4. Ressonância magnética representando anatomia sagital normal.



Fonte: CHAPMAN, 2020. **Legenda:** (A) Representação gráfica sagital demonstrando estruturas importantes como sela túrcica (ST), adenohipófise (AH), neurohipófise (NH), haste hipofisária (INF), diafragma da sela (DS) e quiasma óptico (OC). (B) RM T1 sagital em saturação de gordura sem gadolínio; imagem hiperintensa na neurohipófise, representada pelo ponto brilhante. (C) RM T1 após gadolínio; imagem aprimorada da haste hipofisária e de adenohipófise.

Em casos de agenesia de adenohipófise, alguns achados comumente observados na RM incluem: hipoplasia ou aplasia de adenohipófise, neurohipófise ausente ou ectópica (pode estar localizada no hipotálamo ou em qualquer ponto do trajeto da haste hipofisária) e haste hipofisária ausente ou reduzida (PARKS, 2018). Na Figura 1 está representada a RM que apresenta achados de agenesia de hipófise.

Além das alterações estruturais, a agenesia de adenohipófise gera deficiência hormonal, a qual pode ser isolada ou múltipla, afetando seus diferentes hormônios. Dessa maneira, a realização de exames que avaliam a secreção de GH, ACTH, hormônios tireoideanos e hormônios sexuais pode auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento de uma abordagem terapêutica adequada (PARKS, 2018).

A avaliação do eixo hipófise-tireóide consiste na dosagem dos hormônios tireoidianos (T4 e T3) e do hormônio tireoestimulante (TSH) produzido pela hipófise anterior. Em casos de agenesia de adenohipófise pode haver deficiência de produção de TSH e a dosagem direta desse hormônio apresenta níveis baixos ou normais. Além disso, como a glândula tireoide não está recebendo estímulo adequado, a dosagem de T4 livre estará baixa e a de T3 livre pode estar baixa ou normal(VILAR, 2016).

O eixo hipófise-gonadal será avaliado através da dosagem de hormônios sexuais, apenas quando o paciente apresentar atraso puberal. Como a adenohipófise é responsável pela produção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículoestimulante (FSH), em casos de agenesia a contagem basal desses hormônios pode estar baixa ou normal (VILAR, 2016).

Tratamento

Como explicitado na fisiologia, a adenohipófise tem como função a síntese e liberação de diversos hormônios, no entanto, no quadro de agenesia da glândula essa produção é comprometida. Dessa forma, o tratamento de escolha é reposição hormonal, verificando quais hormônios são necessários por meio de exames laboratoriais. O tratamento depende da faixa etária e dos hormônios comprometidos (ABUCHAM, 2003)

A deficiência de de ACTH diminui os níveis de cortisol sérico, dessa forma os pacientes apresentam hipoglicemia, náuseas, vômito, diminuição dos pelos cutâneos, palidez cutânea, descoramento de mucosa e da aréola mamária e hipotensão postural. Usa-se para diagnóstico laboratorial o teste de intolerância à insulina (ITT) e dosagem basal de cortisol. A reposição deverá ser realizada com esteróide com atividade glico e mineralocorticóide (hidrocortisona), por via endovenosa. As doses de estresse moderado e severo correspondem a valores entre 50 e 100mg/m^2, oferecidas em bolus endovenoso, seguidas da mesma quantidade fracionada em 4 a 6 tomadas endovenosas nas 24 horas. Esta oferta endovenosa deve ser mantida até que o paciente esteja hidratado, normotenso e a via oral possa ser utilizada (HOFFMAN, 2020).

A deficiência de TSH, por sua vez, se apresenta com níveis desse hormônio baixos ou iguais ao intervalo de normalidade e T3 e T4 livre abaixo dos valores de referência (VR), caracterizando o hipotireoidismo central (KIM, 2015). A reposição é feita por levotiroxina (LT-4) via oral, a dose administrada é calculada com base no peso e idade do paciente e para adequação de tratamento usa-se a dose indicada por 6 semanas e faz uma reavaliação, caso necessário fazer reajuste da dose e rever em 8 semanas. No entanto, deve-se ficar atento caso o paciente cursa também com insuficiência adrenocorticotrófica, neste caso, deve-se repor primeiro glicocorticóides, pois se não tratada antes, a reposição de hormônios tireoidianas pode levar a uma crise adrenal (ABUCHAM, 2003).

O hormônio de crescimento contribui para a baixa estatura infantil, sendo o principal objetivo da reposição normalizar a velocidade de crescimento. O tratamento consiste na administração de GH via subcutânea entre 0,025 e 0,050 mg/Kg/dia (HOFFMAN; FIERRO, 2020; ABUCHAM, 2003).

O último hormônio apresentado é a gonadotrofina, ela é identificada pela história clínica de atraso puberal. O diagnóstico laboratorial consiste na dosagem de FSH, LH, estradiol nas mulheres e testosterona nos homens (KIM, 2015). A reposição nas mulheres é feita por estrógeno oral, o qual deve-se analisar para diminuir efeitos adversos. Há também reposição de progesterona, associada ao estrógeno e terapia de fertilização para melhora do quadro e função sexual e reprodutiva. Nos homens, utiliza-se reposição de testosterona e derivados via intramuscular (ABUCHAM, 2003).

CONCLUSÃO

A hipoglicemia em recém-nascidos e crianças pode causar convulsões, retardo de desenvolvimento e lesão cerebral permanente, caso não seja reconhecida precocemente. O diagnóstico de pan-hipopituitarismo no período neonatal exige um elevado grau de suspeita, visto

que, os sinais e sintomas são inespecíficos. O diagnóstico é confirmado com as dosagens dos hormônios do eixo hipofisário e com a ressonância nuclear magnética de sela túrcica. O tratamento exige reposição dos hormônios faltantes e o acompanhamento clínico e laboratorial durante toda a vida, principalmente durante a infância e adolescência para garantir um crescimento adequado.

Fica claro, portanto, que o pan-hipopituitarismo secundário à agenesia de hipófise é uma patologia congênita de padrão recessivo que acarreta numa múltipla deficiência hormonal rara, decorrente de falhas genéticas. Tal deficiência, por sua vez, faz com que a paciente fique exposta às condições clínicas graves que exigem diagnóstico preciso e tratamento eficaz, a fim de evitar maior comprometimento do organismo. Logo, mesmo sendo um acometimento de fisiopatologia ainda não elucidada de forma plena, é necessário cada vez mais atenção com pacientes de sintomatologia pouco específica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUCHAM, J.;*et al.* Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 47 n. 4, p. 492-508, ago. 2003.

ARRIGO, T.; *et al.* Congenital adenohypophysis aplasia: clinical features and analysis of the transcriptional factors for embryonic pituitary development. J Endocrinol Invest, v. 29, p. 208- 213, Marc. 2006.

BAR, C.; *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation. PLoS ONE, v. 10, n. 11, Nov. 2015.

CHAPMAN, P.R.; *et al.*Neuroimaging of the pituitary gland: practical anatomy and pathology. Radiologic clinics of North America, v. 58, p. 1115, Nov. 2020.

DORTON, A. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. Neonatal Network, v.19, n. 2, p. p. 9-17, Marc. 2000.

DRUMMOND, J.B.;*et al.* Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 458-66, ago. 2003.

HOFFMAN, A.R.; FIERRO, G. Treatment of the adult growth hormone deficiency syndrome with growth hormone: What are the implications for other hormone replacement therapies for hypopituitarism Growth Hormone e IGF Reasearch, v. 52, p. 101-116, Marc. 2020.

LARKIN, S; ANSORGE, O. Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. Endotex, Feb. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425703/. Acesso em: 25 de janeiro de 2021.

KIM, S.Y. Diagnosis and treatment of hypopituitarism. Endocrinology and Metabolism, v. 30, p. 443-355, Dec. 2015.

MOLINA, P.E. Fisiologia endócrina. 4ª ed. 2014. cap. 3, p. 49-83.

PARKS, J. S. Congenital hypopituitarism. Clinics in Perinatology, v. 45, p. 75, Mar. 2018.

RAM, N.; *et al.* Pituitary stalk interruption syndrome presenting as short stature: a case report. Journal of Medical Case Reports, v. 8, n. 445, Dec. 2014.

SHOBACK,D.M.; *et al.* Endocrinologia básica e clínica de Greenspan. 9ª ed. v. 101, p. 815-26, 2013.

VILAR, L. Endocrinologia clínica. 6ª ed. parte 1, 2016. cap. 4, p. 81-102.

DOENÇA DE PAGET ÓSSEA

FILIAÇÃO

[1] Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos – UNICEPLAC.

AUTORES

GIOVANNA DE CARVALHO MENESES COSTA[1]
AMANDA MARQUES COELHO[1]
DAVIDSON DE LIMA CAVASSOLA[1]
MARIA JÚLIA RIBEIRO DA COSTA[1]

Palavras-chave: *Paget óssea; osteíte deformante; reabsorção óssea; metabolismo ósseo.*

INTRODUÇÃO

A doença de Paget óssea (DPO) também denominada osteíte deformante, é uma doença osteometabólica caracterizada por uma alta taxa de remodelação óssea, produzindo um tecido ósseo estruturalmente desorganizado que favorece a hipertrofia e a redução da qualidade dos ossos acometidos. É a segunda condição óssea metabólica mais comum, atrás apenas da osteoporose. Em geral, é uma patologia assintomática que acomete tanto homens quanto mulheres, entretanto, é mais comum no sexo masculino. É rara em pacientes com idade inferior a 40 anos e aumenta, notadamente com o avançar da idade (VALLET; RALSTON, 2015; JOSÉ *et al*., 2008).

A DPO apresenta variável distribuição geográfica, mais comumente no Reino Unido, mas também ocorre em outras áreas do mundo que foram colonizadas por britânicos e europeus imigrantes, como Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos e algumas regiões do Canadá. Apesar de sua etiologia permanecer desconhecida, sabe-se que há influência de fatores genéticos e ambientas (RALSTON; ALBAGHA, 2014; JOSÉ *et al*., 2008).

Os principais sítios ósseos acometidos são vértebras, ossos longos dos membros inferiores, pelve e crânio. O diagnóstico pode ser feito por meio da apresentação clínica, dos achados radiológicos e da elevação da concentração dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea. O objetivo do tratamento é restaurar o metabolismo ósseo, aliviar a dor óssea e a prevenir possíveis complicações (MESQUITA *et al*., 2016; VALLET; RALSTON, 2015; GRIZ *et al*., 2006).

Dessa forma, o estudo objetivou descrever de maneira clara e sucinta, aspectos relacionados à doença de Paget óssea. Elucidando sobre sua etiopatogenia, epidemiologia, apresentação clínica, investigação diagnóstica e seu tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa narrativa realizada no período de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: BVS, *PubMed e Medline.* Foram

utilizados os descritores: Paget óssea; osteíte deformante; reabsorção óssea; metabolismo ósseo. Desta busca foram encontrados 18 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nacionais e internacionais, publicados nos últimos 20 anos e que melhor abordaram a doença de Paget óssea, estudos do tipo revisão e relato de caso, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: são: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia; patogenia; etiologia; apresentação clínica e investigação diagnóstica e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A prevalência da doença de Paget óssea aumenta consideravelmente com a idade e é mais comum em homens. Acomete 12% dos adultos brancos com mais de 55 anos. É uma condição rara em menores de 25 anos e incomum antes dos 40 anos de idade (SHAKER, 2009). Sua distribuição geográfica é bastante variável sendo menos comum em pessoas que não são de origem europeia, devido a sua associação à ancestralidade branca na Europa e em outros países (GRIZ *et al*., 2014).

Embora haja pouco conhecimento sobre a prevalência da DPO no Brasil, existem diversos relatos no Recife. Isso se deve a influência de imigrantes europeus, vindos de Portugal e Holanda, na colonização de Pernambuco. Ademais, existem relatos de casos no Rio de Janeiro e em Florianópolis (GRIZ *et al*., 2014).

Patogenia

A anormalidade primária em nível celular da doença de Paget óssea é marcada pelo aumento da atividade osteoclástica. Nos locais afetados, o número de osteoclastos estão aumentados e muito maiores, contendo mais núcleos que o normal. Dessa forma, a DPO é caracterizada por uma fase inicial de intensa reabsorção osteoclástica, seguida por uma atividade osteoblástica de formação, sendo o osso neoformado mais frágil, menos compacto, hipertrófico e mais suscetível às deformações e fraturas do que o osso normal (RALSTON; ALBAGHA, 2014; ALVARES *et al*., 2009).

Etiologia

Na maior parte das famílias a doença é transmitida de forma autossômica dominante e estabelece forte associação entre a presença da doença e a proteína SQSTM1, também denominada sequestossomo-1 ou p-62, localizada no cromossomo 5q35 que está envolvido na regulação da

atividade osteoclástica. Aproximadamente 40% dos pacientes afetados apresentam história familiar de DPO e em cerca de metade desses casos, mutações SQSTM1 (RIANON *et al*., 2020; CUNDY *et al*., 2015; GRIZ *et al*., 2006;).

Pacientes com DPO sem mutação do gene SQSTM1 parecem ser suscetíveis à polimorfismos genéticos em regiões dos genes CaSR, ESR1, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF11A (RANK), CSF1 (M-CSF), OPTN, TM7SF4 (DC-STAMP) VCP, NUP205, RIN3, PML e GOLGA6A, resultando em um maior risco de desenvolver a DPO (GRIZ *et al*., 2014).

Existe a possibilidade de fatores ambientais envolvidos, embora mal definidos, podem afetar a prevalência e a gravidade da doença. Dessa maneira, sugere-se que a baixa ingestão de cálcio durante a infância e a deficiência de vitamina D estão associadas à DPO. Além disso, uma dieta pobre em cálcio e vitamina D pode influenciar na gravidade, induzindo hiperparatireoidismo secundário, o que contribuiria com a ativação de osteoclastos e o aumento da renovação óssea. (VALLET; RALSTON, 2015).

Ademais, acredita-se que a DPO pode ser causada pela exposição à agentes infecciosos, o paramixovírus e em particular, o vírus da cinomose canina e o do sarampo que são os agentes ambientais mais estudados. A vida rural e o contato com animais estão associados com maior risco de DPO na Itália e Espanha, sugerindo que os animais podem carregar agentes infecciosos. A infecção viral foi proposta pois corpos de inclusão nuclear nos osteoclastos parecem representar nucleocapsídeos virais (SHAKER, 2009).

Apresentação clínica e investigação diagnóstica

A apresentação clínica da doença de Paget óssea depende de quais ossos são afetados, da extensão do envolvimento ósseo e se há complicações presentes. A maioria dos pacientes com DPO são assintomáticos, sendo feito o diagnóstico pelo achado acidental de anormalidade nos exames de imagem ou pelos níveis séricos elevados de fosfatase alcalina. As principais manifestações clínicas da DPO incluem: dor óssea, bem localizada, profunda e persistente ao repouso; fraturas patológicas e deformidades esqueléticas, mais comuns no fêmur e na tíbia, podendo gerar estresse mecânico e mudanças na marcha, aumentando a probabilidade de degeneração articular (RIANON, 2020; GRIZ *et al*., 2014).

A DPO pode estar associada às complicações como: surdez, fratura patológicas, osteoartrite secundária, compressão do nervo craniano, síndromes e estenose espinhal. Apesar dessas condições serem comuns em idosos sem DPO, os pacientes com esta doença são mais propensos a precisar de prótese de quadril para osteoartrite e de artroplastia do joelho (RALSTON *et al*., 2008).

O principal método diagnóstico é o radiológico. As características radiográficas típicas na doença de Paget óssea são áreas de osteosclerose, deformidade óssea, aumento ósseo, espessamento cortical, lesões osteolíticas focais, perda da distinção corticomedular e trabéculas pronunciadas (RIANON *et al*., 2020). A cintilografia óssea com radionuclídeo, apesar de não ser específica, é o teste mais sensível para identificação de lesões de DPO. Esse procedimento visa identificar os locais afetados e determinar seu potencial para o desenvolvimento de complicações. (GRIZ *et al*., 2006).

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada não são recomendadas para o diagnóstico de DPO, mas podem ser usadas para avaliar complicações da doença (RIANON *et al.*, 2020).

Em pacientes com DPO, os marcadores fisiológicos de renovação óssea podem aparecer elevados e confirmar a atividade da doença. Na avaliação bioquímica da DPO o marcador de remodelação óssea mais utilizado clinicamente é a fosfatase alcalina sérica, um marcador de atividade osteoblástica. Ademais, os telopeptídeos, produtos da degradação do colágeno I, podem refletir o grau de reabsorção óssea. Dessa forma, são utilizados como marcadores da atividade da doença e na avaliação da resposta terapêutica (AL-RASHID *et al.*, 2015; GRIZ *et al.*, 2014).

Tratamento

O tratamento é indicado para pacientes com doenças ativas e para aqueles que apresentam risco de complicações de doenças não tratadas. O intuito é aliviar a dor, reduzir a taxa de formação óssea anormal e prevenir complicações. A terapia medicamentosa inclui agentes específicos inibidores de osteoclastos e outro agentes como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides, para o controle de sintomas (RIANON *et al.*, 2020). A calcitonina sintética de salmão foi a primeira droga efetiva a ser disponível para o tratamento da DPO. Atua inibindo a reabsorção óssea e no alívio da dor. Entretanto, a primeira linha de escolha são os bisfosfonatos. Análogos do pirofosfato, suas ligações os tornam resistentes à hidrólise das fosfatases, permitindo sua ligação com a matriz óssea calcificada. Dessa forma, essa classe medicamentosa liga-se às superfícies ósseas, preferencialmente em áreas de elevada remodelação óssea. A Tabela 1 apresenta os principais bisfosfonatos disponíveis no tratamento da doença de Paget óssea (GRIZ *et al.*, 2006).

Tabela 1. Principais bisfosfonatos usados no tratamento da doença de Paget.

Droga	Nome Comercial	Dose	Duração
Etidronato	Didronel®	400 mg/dia (VO)	Seis meses
Pamidronato	Aredia®	60 a 90 mg (IV)	1 a 4 infusões semanais
Alendronato	Fosamax®	20 a 40 mg/dia (VO)	Seis meses
Tiludronato	Skelid®	400mg/dia (VO)	Três meses
Clodronato	Ostac®	300 mg/dia (IV)	Cinco dias
Risedronato	Actonel®	30 mg/dia (VO)	Dois meses
Ibandronato		2 mg (IV)	Infusão única
Zoledronato	Zometa®/Aclasta®	4 mg a 5 mg (IV)	Infusão única

Fonte: Griz *et al.*, (2006).

Os estudos sobre a eficácia do tratamento profilático em pacientes assintomáticos com doença de Paget óssea em longo prazo ainda não estão claros. Alguns pesquisadores relatam nenhuma redução nas complicações ou benefícios clínicos comparando pacientes com DPO

assintomáticos que receberam tratamento com bisfosfonato para normalizar os marcadores fisiológicos de renovação óssea, versus os pacientes tratados para doença sintomática. Dessa forma, alguns pesquisadores defendem o potencial desses medicamentos para reduzir a progressão da doença, deformidades ósseas e complicações neste grupo. Entretanto, ainda não existe um consenso quanto à sua aplicação (AL-RASHID *et al.*, 2015).

A intervenção cirúrgica é indicada em determinadas situações para a fixação de fratura, tratamento de estenose espinhal e de osteoartrite coexistente. Apesar do risco de complicações poder aumentar devido à deformidade e o aumento do fluxo sanguíneo nos ossos afetados, o resultado da cirurgia ortopédica é satisfatório na DPO (VALLET; RALSTON, 2015).

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços na compreensão da patogênese da doença e no desenvolvimento de tratamentos eficazes para renovação óssea, constatou-se a complexidade da doença de Paget óssea. A DPO apresenta variável distribuição geográfica e sua etiologia permanece desconhecida. Entretanto, há comprovações do envolvimento de fatores genéticos e ambientais.

Sua apresentação clínica é bastante variável e extensa. Muitos pacientes encontram-se em estágio avançado da doença com deformidades esqueléticas irreversíveis, além de complicações. Dessa forma, o diagnóstico em estágio inicial, antes da progressão da condição, é essencial. Existe um consenso quanto a utilização de agentes específicos inibidores de osteoclastos no tratamento medicamentoso de pacientes sintomáticos, porém nos casos assintomáticos ainda não existe um consenso quanto à sua aplicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-RASHID, M., *et al*. Paget disease of bone. Orthopedic Clinics of North America, v. 46, n. 4, p. 577-585, Oct. 2015.

ALVARES, L.D.; *et al*. Doença de Paget óssea em paciente jovem: relato de caso, 2009. Revista Paranaense de Medicina, v.22, n.3, p. 63-67, jul./set. 2008.

CUNDY, T., *et al*. Evolution of Paget's disease of bone in adults inheritingSQSTM1mutations. Clinical Endocrinology, v. 83, n. 3, p. 315-319, Feb. 2015.

GRIZ, L.; *et al*. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 58, n. 6, p. 587-599, Ago. 2014.

GRIZ, L.; *et al*. Tratamento da doença de Paget óssea: importância do ácido zoledrônico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 845-851, Out. 2006a.

GRIZ, L.; *et al*. Paget's disease of bone. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 814-822, Aug. 2006b.

JOSÉ, F.F.; *et al*. Doença de Paget do osso. Einstein, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 79-88, jan./mar. 2008.

MESQUITA, P.N., *et al*. Endocrinologia Clínica. 6ª ed. Rio de Janiero: Guanabara Koogan, 2016. p. 1538-1553.

RALSTON, S.H.; ALBAGHA, O.M.E. Genetics of Paget's disease of bone. Current Osteoporosis Reports, v. 12, n. 3, p. 263-271, July. 2014.

RALSTON, S.H.; *et al*. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. The Lancet, v. 372, n. 9633, p. 155-163, July. 2008.

RIANON, N.J., *et al*. Paget disease of bone for primary care. American Family Physician, Houston, v. 102, n. 4, p. 224-228, Aug. 2020.

SHAKER, J.L. Paget's disease of bone: a review of epidemiology, pathophysiology and management. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, v. 1, n. 2, p. 107-125, Nov. 2009.

VALLET, M., RALSTON, S.H. Biology and treatment of Paget's disease of bone. Journal of Cellular Biochemistry, Edinburgh, v. 117, n. 2, p. 289-299, July. 2015.

A IMUNOLOGIA APLICADA AO LEITE MATERNO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim.

AUTORES

PAMELA ANDREA ALVES DURÃES [1]
VITÓRIA APARECIDA CUNHA [1]

Palavras-chave: *neonato; leite materno; imunologia; alergia.*

INTRODUÇÃO

A amamentação é um processo amplo e muito rico que envolve a interação entre a mãe e o filho com o propósito de promover vínculo afetivo e fornecer uma nutrição e defesa adequadas, tornando possível o crescimento e desenvolvimento saudáveis da criança. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde incentivam o aleitamento materno ainda na sala de parto, nas primeiras horas de vida do neonato, e recomendam a continuação da amamentação de forma exclusiva por um período mínimo de seis meses, evidenciando a grande importância que o leite materno representa para o estado de saúde na infância, reduzindo a mortalidade infantil e a incidência e gravidade das morbidades causadas por infecções respiratórias, alergias, diarreias, obesidade e doenças crônicas (VIEIRA *et al*., 2016; KAMOI; ROSÁRIO, 2001). O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão literária sobre as propriedades imunológicas aplicadas ao leite materno de forma a explicitar a importância do incentivo à amamentação diante dos seus benefícios ao longo do crescimento e desenvolvimento infantil.

MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão literária sobre as propriedades imunobiológicas do leite materno e seus reflexos na saúde neonatal. A busca foi feita nas principais bibliografias referência sobre o tema e nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Cochrane e no portal de periódicos CAPES utilizando os descritores em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*Newborn*", "*Breast Feeding*", "*Human Milk*" e "*Allergy and Immunology".* O operador "AND" foi utilizado assim como o filtro para pesquisa de ensaios clínicos, ensaio controlado, pesquisa original e revisão sistemática, atendendo aos critérios de inclusão para análise. Os artigos selecionados foram escritos nos idiomas espanhol, inglês ou português, publicados entre os anos de 2010 e 2020 e apresentavam natureza quali-quantitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Composição do leite

O leite materno é composto por aproximadamente 88% de água, sendo isotônico em relação ao plasma, além de ter na sua composição vitaminas, minerais, carboidratos, lipídeos, nucleotídeos, proteína, imunoglobulinas e leucócitos. A tabela a seguir (Tabela 1) apresenta as quantidades médias estimadas de cada um dos componentes identificados no leite materno de mães de neonatos nascidos a termo (FUSTINONI, 2008).

Tabela 1. Composição do leite materno e do colostro de mães de crianças nascidas a termo.

Nutrientes	Colostro (3 a 5 dias)	Leite maduro (26 a 29 dias)
Calorias (Kcal/dl)	48 Kcal/dl	62 Kcal/dl
Lipídeos (g/dl)	1,8 g/dl	3 g/dl
Proteínas (g/dl)	1,9 g/dl	1,3 g/dl
Lactose (g/dl)	5,1 g/dl	6,5 g/dl

Fonte: Tratado de Pediatria (2017).

O leite materno (LM) possui componentes solúveis e celulares que conferem imunidade ao lactente. O conjunto de imunoglobulinas dos tipos A, D, E, G e M representam as substâncias solúveis, assim como as lisozimas e os lactobacilos. As células imunológicas como leucócitos, macrófagos, linfócitos, granulócitos, neutrófilos e células epiteliais estão presentes como elementos celulares do LM (ABBAS *et al.*, 2017; PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

Além dos componentes imunológicos, o LM possui concentrações de oligossacárideos que têm a função de induzir a proliferação das bifidobactérias e dos lactobacilos. Dessa forma, os oligossacarídeos disputam o sítio com as bactérias receptoras da mucosa intestinal, levando ao bloqueio da aderência desses patógenos na parede intestinal da criança, impedindo a ocorrência de desinterias provocadas pela agressão e invasão da mucosa gástrica. A presença da enzima acetil-hidrolase no LM é justificada devido ao seu objetivo de alertar a presença de possíveis infecções e em decorrência de sua importante ação anti-inflamatória. Outra posição imunológica fundamental seria da acetil-hidrolase como degradador do fator ativador das plaquetas (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

Os aminoácidos de maior concentração no LM são a glutamina e o glutamato. A glutamina é importante para o lactente por fornecer energia, favorecer a biossíntese dos nucleotídeos e atuar no anabolismo proteico e, assim, auxiliar no processo de adaptação e crescimento de tecidos altamente especializados, validando a sua importância para o lactente. A concentração do

aminoácido livre no LM tende a diminuir após o terceiro mês de amamentação, no entanto, a concentração de glutamina e glutamato representa 50% do total de aminoácidos presentes no LM. Essas concentrações elevadas podem ser justificadas diante da importância da glutamina para o funcionamento do intestino, uma vez que ela é o principal substrato energético das células epiteliais do intestino delgado e ainda é predecessora das purinas e pirimidinas (BORGES *et al.*; 2008; ROGERO; TIRAPEGUI, 2008).

A presença de hormônios e fatores de crescimento dialoga com a presença de glutamina uma vez que esta última, já discutida, apresenta função auxiliadora no processo de crescimento tecidual especializado (FUSTINONI, 2008). Os hormônios indutores de crescimento e maturação celular proporcionam um crescimento saudável aos infantes pois proporcionam rápida maturação do intestino e uma renovação celular diante de danificações. Além disso, assim como os oligossacarídeos, atua como uma barreira física, impossibilitando a passagem das bactérias através da parede intestinal. O leite materno possui substâncias imunoestimulantes que vão induzir o desenvolvimento e maturação do sistema imune da criança (ABBAS *et al.*, 2017).

Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa presentes no LM são divididos em três tipos, de acordo com sua apresentação: ácido araquidônico (AA), ácido eicosa-pentaenóico (EPA), e ácido docosahexaenóico (DHA). O AA é constituinte das estruturas celulares dos mediadores inflamatórios, tendo grande importância nos três primeiros meses de vida. O DHA é um importante ácido graxo por estar intimamente relacionado com o desenvolvimento neonatal e ser um dos principais ácidos graxos cerebrais. A presença desses ácidos graxos no LM é fundamental diante da incapacidade do lactente de sintetizar ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, haja vista sua imaturidade hepática (ABBAS *et al.*, 2017; BORGES *et al.*; 2008; FUSTINONI; 2008; ROGERO; TIRAPEGUI, 2008). O neonato possui uma baixa reserva hepática de vitamina A e o LM é a única fonte dessa vitamina, dessa forma se faz necessário criar um estoque de vitaminas lipossolúveis a fim de garantir o desenvolvimento físico, mental e principalmente visual da criança. A amamentação se torna um fator importante nesse quesito por ter o leite como única fonte (FUSTINONI, 2008).

Imunologia aplicada ao leite materno

A imunidade dos neonatos é fornecida passivamente pela mãe através de componentes solúveis e celulares presentes no leite materno. Os componentes celulares são ativos e representados pelos fagócitos, linfócitos, nucleotídeos, plasmócitos e células epiteliais. Já os componentes solúveis são representados pelos anticorpos IgA, IgM, IgD, IgE e IgG, transportados para o organismo de bebê através da placenta e pelo leite materno, além de enzimas como a lisozima, lactoferrina, peptídeos, lipídeos, oligossacarídeos e proteínas C3 e C4 do sistema do complemento (MONTEIRO; FIUZA; MORAIS, 2017).

Os anticorpos são glicoproteínas sintetizadas pelos linfócitos do tipo B com o objetivo de neutralizar os efeitos dos antígenos sobre o organismo (Tabela 2). Os principais mecanismos efetores desempenhados pelos anticorpos no momento do contato com o antígeno são através da aglutinação, opsonização, ativação do sistema do complemento, neutralização das toxinas e, por

vezes, apresenta citotoxicidade mediada por células de defesa como os linfócitos e fagócitos (MONTEIRO; ABBAS *et al.*; 2017; FIUZA; MORAIS, 2017).

A Tabela 2 mostra as imunoglobulinas humanas, sua localização e ação na defesa do organismo contra patógenos e outros agentes externos.

Tabela 2. Imunoglobulinas humanas e sua localização e ação na defesa do organismo contra patógenos e outros agentes externos.

Propriedades das imunoglobulinas		
Imunoglobulina	**Localização**	**Ação**
IgA	Epitélio de mucosas como pele, boca, entre outros.	Proteção contra microrganismos invasores das mucosas, impedindo a aderência dos patógenos nas células epiteliais.
IgM	Espaços intravasculares.	Defesa das superfícies mucosas do lactente e atua como receptor de antígenos, indicando infecção recente.
IgD	Espaços intravasculares.	Receptor de antígeno ao linfócito B e ativador de células de defesa.
IgE	Presente no soro sanguíneo, especificamente na superfície de basófilos e mastócitos.	Defesa contra parasitas, hipersensibilidade, atuando nos processos alérgicos, nas verminoses e protozooses.
IgG	Mucosa intestinal, presente na linfa e no sangue. Atravessa a placenta.	Opsonização, autoinibição do linfócito B, ativação do sistema complemento, citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo. Desempenha sua função que é a neutralização das toxinas lançadas pelos agentes externos.

Fonte: Adaptado de ABBAS; Tratado de Pediatria, 2017.

O colostro, leite secretado nos primeiros dias após o parto, apresenta quantidade mais expressiva de proteínas e de imunoglobulinas, em especial a IgA, que fará a defesa imunológica contra os patógenos que infectam as mucosas, prevenindo a invasão de microorganismos e a ação de toxinas nas células epiteliais, além de apresentarem efeitos anti-inflamatórios (PASSANHA *et al.*, 2010).

A IgA se apresenta no soro em forma de monômero, no entanto em secreções assume formato de um dímero. A imunoglobulina A (IgA) tem fator protetivo contra microorganismo que invadem a superfície das mucosas e, assim, atua inibindo o mecanismo de aderência sob as células epiteliais. A atuação do IgA contra os microorganismos não desencadeia a cascata do processo inflamatório o que, possivelmente, danificaria o tecido. Além disso, a IgA também tem como função

a redução da absorção de alergênicos a fim de manter o estado nutricional do infante crescente (ABBAS *et al.*, 2017).

A concentração de IgA no colostro varia de 20 a 40 mg/ml e cai rapidamente nos primeiros cinco dias de vida. Já no leite materno observa se uma concentração entre 0,5 a 1,5g/L, apesar da concentração reduzir, devemos considerar que há maior ingestão de leite (ABBAS *et al.*, 2017).

A IgA obtida pelo leite materno advém do TGI e respiratório da mãe e, dessa forma, impede a colonização e aderência epitelial dos principais patógenos do ambiente materno no organismo neonatal, além de reduzir a absorção de alergênicos e antigênicos com o lipopolissacarídeo (LPS), possibilitando a manutenção nutricional e reduzindo a fragilidade gastrointestinal do bebê (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

A presença de enzimas e células como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos B e T, assim como substâncias probióticas e antibióticas garantem a propriedade imunizante ao leite materno, suprimindo a falta de componentes imunológicos no neonato e desempenhando um papel protetor contra os patógenos envolvidos em doenças gastrointestinais como *E. Coli*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Shigella*, *Klebsiella* e outras. A IgA também desempenha papel na relação das bactérias presentes no lúmen intestinal, permitindo que haja o equilíbrio e restrição das bactérias comensais ao ambiente intestinal (FIUZA; MORAIS, 2017).

A imunoglobulina G pode ser considerada a mais versátil entre elas, por ser capaz de realizar as funções de todas as outras. A IgG é a única classe que atravessa a placenta e isso se dá pela medição do receptor da região Fc do IgG nas células placentárias. Além disso, observa-se concentrações consideráveis de IgG no leite materno. A opsonização, ativação do sistema complemento e a autoinibição do linfócito B são algumas das funções exercidas pela IgG na defesa do organismo (ABBAS *et al.*, 2017).

Reflexos na saúde infantil

No primeiro ano de vida, o sistema imunológico do neonato não é suficientemente eficaz para o proteger contra os agentes agressores externos e, portanto, observa-se uma vulnerabilidade principalmente dos tratos respiratório e gastrointestinal (TGI), propiciando a elevação do risco de infecções. A infecção nos primeiros anos de vida exige atenção em decorrência da rápida condução para um quadro clínico grave, com altos índices de hospitalização e óbitos ou repercussões importantes na qualidade de vida. Sob essa perspectiva, torna-se fundamental ressaltar o papel do leite materno na prevenção da morbimortalidade infantil, exaltando os benefícios aplicados à amamentação (MONTEIRO, 2017; PASSANHA *et al.*, 2010).

O leite humano apresenta uma alta complexidade imunológica e capacidade de se adequar às necessidades nutricionais, imunológicas e afetivas apresentadas pela criança com o objetivo de garantir seu crescimento e desenvolvimento adequados (MONTEIRO, 2017; PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Segundo a literatura, existem estudos que demonstram a importância das primeiras experiências nutricionais na predisposição à doenças crônicas na vida adulta, de forma que a sua escassez ou seu excesso representam riscos expressivos na qualidade de vida e saúde da criança no futuro. A essa situação, denominamos *imprinting metabólico*, o qual

descreve a experiência metabólica precoce como determinante de efeitos ao longo da vida do indivíduo e representando riscos ou benefícios em relação ao desenvolvimento de doenças (FIUZA; MORAIS, 2017; BALABAN; SILVA, 2004).

Observa-se uma evolução benéfica nos indicadores de peso por idade nos primeiros 6 meses de vida nas crianças em aleitamento materno exclusivo quando comparado a outras fontes de alimentação nesse mesmo período. A nutrição advinda de outras fontes de leite, que não o humano, não atendem ao aporte energético-nutricional necessário ao pleno funcionamento metabólico do lactente, repercutindo no seu crescimento e desenvolvimento através do aumento do risco de desnutrição e deficiência de micronutrientes. Assim, reafirma-se que o leite materno é o ideal para que um neonato se mantenha saudável (MONTEIRO, 2017; SETÚBAL, 2011).

Outra relação positiva foi observada nas crianças em amamentação exclusiva no que diz respeito aos aspectos cognitivos, dado que os neonatos que tiveram aleitamento materno exclusivo por pelo menos 6 meses apresentaram melhores resultados em avaliações intelectuais gerais. Os estudos recentes explicitam o papel do leite materno no crescimento e desenvolvimento infantil, influenciando em vários âmbitos como no peso, altura, aspectos sociais, cognitivos e práticas alimentares, além de ser uma medida preventiva contra a obesidade e morbimortalidade na infância (VIEIRA *et al.*, 2016).

A decisão da mãe de amamentar ou não seu filho passam por questões socioculturais importantes e, por isso, a perspectiva do cuidado, saúde e qualidade de vida da criança são direcionados apenas à mãe. Dessa forma, torna-se fundamental ampliar a rede de apoio à mãe e à família para que o aleitamento seja agradável e possível (BRASIL, 2020).

Um estudo realizado pelo Ministério da Saúde em fevereiro de 2019 a março de 2020 constatou que 53% das crianças brasileiras são amamentadas no primeiro ano de vida. A amamentação exclusiva representou 45,7% entre as crianças menores de 6 meses e esse dado indica um aumento de 16 vezes no índice de amamentação quando comparado aos dados colhidos pela Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) em 1986. Esse resultado demonstra o sucesso do incentivo ao aleitamento materno, expressando os benefícios materno-infantis dessa prática (Figura 1). A introdução do programa de doação de leite materno através dos bancos de armazenamento é mais uma alternativa para os neonatos que, por vários motivos, não foram amamentados pela mãe (BRASIL, 2020). Os benefícios do aleitamento materno para o binômio mãe e bebê são exibidos na Figura 1.

Figura 1. Benefícios do aleitamento materno para a mãe e para o bebê.

Fonte: Imagem autoral com informações adaptadas do Tratado de Pediatria, 2017.

CONCLUSÃO

Considerando a grande vulnerabilidade do recém-nascido à infecção, é importante ressaltar as propriedades imunes do leite materno dado que são necessárias para a sua sobrevivência, assim como sua nutrição, crescimento e desenvolvimento. Ademais, os anticorpos IgA, IgG e os outros componentes com capacidade imunológica permitem que o organismo neonatal consiga desenvolver suas defesas diante das agressões externas, evitando a evolução para complicações no seu estado de saúde. Estudos atuais apontam um melhor desenvolvimento cognitivo, além de menores índices de infecção e morbidades comuns da infância como diarreia e outras doenças que afetam o sistema respiratório e gastrointestinal, refletindo na vida adulta na medida em que reduz a incidência de doenças crônicas.

O aleitamento materno engloba muitas qualidades, desde biológicas, físicas até emocionais, dado que permite a criação e fortalecimento do vínculo entre a mãe e o filho contribuindo assim, no processo relacional e na formação social da criança que está em constante desenvolvimento biopsicossocial. Dessa forma, é evidente que a amamentação é um processo complexo e amplo que traz benefícios tanto à mãe quanto ao neonato, tornando-se uma estratégia fundamental para a promoção do crescimento e desenvolvimento adequados da criança. Dessa forma, torna-se evidente que a amamentação deve sempre ser incentivada, até mesmo antes do parto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; *et al.* Imunologia celular e molecular. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 57-116.

BALABAN, G.; SILVA, G.A.P. Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. J. Pediatr, v. 80, n. 1, p. 7-16, jan./fev. 2004.

BORGES, M.C.; *et al.* Suplementação enteral e parenteral com glutamina em neonatos pré-termo e com baixo peso ao nascer. Rev. Bras. Cienc. Farm, v. 44, n. 1, jan./mar. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leite materno: índices de amamentação crescem no Brasil. Governo do Brasil, Casa Civil, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2020/agosto/leite-materno-indices-de-amamentacao-crescem-no-brasil. Acesso em: 27 de fevereiro de 2021.

FIUZA, C.; MORAIS, P.B. Leite materno: fatores imunogênicos e imunoglobulinas. Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, Teófilo Otoni, 6ª ed. p. 102-205, dez. 2017.

FUSTINONI, AM. Vitamina A no leite materno: influência do estado nutricional de lactantes e da composição do leite. Tese de Mestrado (Biologia Molecular). Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

KAMOI, T.O.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Prevenção primária das doenças atópicas. Alergia e imunologia na infância e na adolescência. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 49-61.

MONTEIRO, R. de A. Evolução neonatal e aquisição passiva de anticorpos IgG séricos e IgA no colostro reativos com Streptococcus B, anti-LPS de Klebsiella pneumoniae e Pseudomonas aeruginosa em gêmeos. 2017. Dissertação de Mestrado em Pediatria. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

PALMEIRA, P; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Immunology of breast milk. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 62, n. 6, p. 584-593, Sept. 2016.

PASSANHA, A.; *et al.* Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrintestinais e respiratórias. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 351-360, ago. 2010.

SBD. Sociedade Brasileira de Pediatria. Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, 4ª ed. Barueri, SP: Manole, 2017. p. 315-339.

SETÚBAL, J.L. Benefícios do leite materno no sistema imunológico do bebê. Academia Americana de Pediatria. New Mother's Guide to Breastfeeding, 2ª ed. New York: Bantam Books Trade Paperbacks, 2011. p. 254.

VIEIRA, T.S.; *et al.* As influências do aleitamento materno para o desenvolvimento infantil: uma revisão integrativa de literatura. Revista Espacios, v. 38, n. 12, p. 15-21, dez. 2016.

MARCADORES IMUNOLÓGICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSE

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da FAMINAS-BH/MG.

AUTORES

GUSTAVO HENRIQUE SILVA SIDRIM[1]
VITÓRIA GUERRA MELO[1]
ALICE COSTA DUARTE[1]
ISADORA PESSOA COIMBRA RABELLO[1]
ANA JULIA AMARAL MELO[1]
MARIA CARLA SILVA TEIXEIRA[1]
LARA RESENDE MELGAÇO[1]
MARIELLE CAROLINE BARCELOS[1]
CAROLINE MARINHO SIMIÃO[1]
GIULIA CAZZOLETTI[1]
MARINA SILVEIRA BRAGA[1]
LUÍSA GUERRA BRANDÃO[1]
RAFAEL BESSA FLEMING[1]
SOPHIA FILGUEIRAS VIEIRA[1]

Palavras-chave: *endometriose; marcadores; diagnóstico.*

INTRODUÇÃO

Endometriose é uma doença ginecológica crônica, sistêmica e inflamatória que consiste no aparecimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Está presente em aproximadamente 10% das mulheres que estão entre 25 a 40 anos de idade. Uma das principais associações com essa doença é a infertilidade, uma vez que, está presente em até 50% das mulheres inférteis. Com isso, há grande preocupação acerca do diagnóstico correto para o bom manejo da doença (AGARWAL, 2019; TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2001).

Para a realização do diagnóstico não existem condições clínicas consideradas patognomônicas, para isso é utilizada a laparoscopia, procedimento cirúrgico considerado padrão ouro, porém ainda sim invasivo. Dessa forma, há estudos que buscam um padrão de sinais e sintomas em substituição ao procedimento, porém ainda não foram evidenciados achados clínicos capazes de superar o poder diagnóstico da laparoscopia (AGARWAL *et al.*, 2019).

Assim, buscou-se a partir de revisão bibliográfica, descrever os possíveis biomarcadores genéticos e imunológicos que podem se tornar importantes meios para substituir o uso do procedimento cirúrgico como forma diagnóstica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas na Biblioteca Virtual de Saúde, utilização de livros bases, bem como sites oficiais governamentais. Foram utilizados os descritores: *endometriosis; laparoscopyc;* diagnóstico. Desta busca foram encontrados 100 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; sem restrição quanto ao período de publicação, que abordavam a temática proposta, estudos do tipo revisão, metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados de forma privada, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 9 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: papel das interleucinas e do fator de crescimento endotelial vascular e dos micro-RNAs sob a endometriose.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como mencionado, o método para diagnosticar a endometriose é a laparoscopia, um procedimento cirúrgico que requer uma equipe especializada e aparelhamento de alto custo. Em virtude do ônus e logística para o preparo e cuidados cirúrgicos, atualmente tem sido utilizados meios clínicos para o diagnóstico, associando sintomas característicos, achados no exame fisico e história pregressa (AGARWAL *et al.*, 2019). Com isso, surgiram estudos como forma de buscar exames para compor um painel de biomarcadores para a substituição da ténica cirúrgica, como o caso das interleucinas, fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) e micro-RNAs.

Interleucinas

Estudos observaram que há maior concentração de interleucinas no fluido peritonial em mulheres que já apresentam endometriose e, quanto maior as concentrações de interleucinas, maior o volume de implantes da doença. Por ser uma doença crônica de carater inflamatório, há o recrutamento de células de defesa para agir no foco, levando a produção de citocinas e posteriormente, ao aumento da respota inflamatória e proliferação dos tecidos endometriais ectópicos. Ao comparar grupos de pacientes portadoras de endometriose com o grupo controle foi observado que houve aumento de IL-6, IL-8, e IL-10. Deste modo, possivelmente as interleucinas podem ser um importante parâmetro diagnóstico, inclusive há evidências na literatura de que a IL-6 sérica apresentou 89,5% de sensibilidade e 82,5% de especificidade em um grupo com 74 pacientes (WICKIEWICZ*et al.*, 2013; RYAN *et al.*, 1995).

Fator de crescimento endotelial vascular (VEFG)

A angiogenese faz parte da fisiopatologia da endometriose e ao se falar dela é possível

analisar o fator de crescimento endotelial vascular, foco de grandes estudos. Contudo, sua utilidade não se demonstrou eficaz, pois estudos perceberam que pacientes com endometriose não necessariamente apresentariam um aumento de VEFG. Apesar das incertezas quanto a esse biomarcador, estudos recentes relataram VEFG com sensibilidade de 80% para endometriose leve (FASSBENDER *et al*., 2015).

Micro-RNAs (miRNAs)

Os miRNAs analisados e suas possíveis alterações diante de uma paciente com endometriose estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Mi-RNAS e sua alteração em pacientes com endometriose.

mi-RNAs	Alteração
miR-199	Elevado em pacientes com endometriose
miR-122	Elevado em pacientes com endometriose
miR-145	Redução em pacientes com endometriose
miR-141	Redução em pacientes com endometriose
miR-542-3p	Redução em pacientes com endometriose
miR9	Redução em pacientes com endometriose

Fonte: Nagymanyoki (2015); Carrarelli *et al*., (2014); Wang *et al*., (2013).

Essses seis micro-RNAs foram considerados de alto valor para o diagnóstico de endometriose, embora apesar desses achados, a análise de mRNA do endométrio eutópico não mostrou genes expressos diferencialmente. Os estudos positivos sofrem com limitações, pois essas alteração genéticas não são específicas da endometriose, podendo estarem presentes em pacientes com câncer de ovário (FASSBENDER *et al*., 2012).

CONCLUSÃO

Estudos sobre análises genéticas se mostram promissores e podem encontrar uma associação mais específica e menos invasiva do que a laparoscopia. Contudo, por ser recente, ainda não há validação concreta para um marcador e nem um painel de biomarcadores que possa substituir a laparoscopia. Uma vez que, esses marcadores não são especificos para endometriose e podem aumentar por conta de outras comorbidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S.K.; *et al*. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. American Journal of obstetrics & gynecology, v. 220, n. 4, p. 354, Jan. 2019.

CARRARELLI, P.; *et al*. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. Fertility and Sterility, v. 101, n. 5, p. 1353-1358,May. 2015.

FASSBENDER, A.; *et al*. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. Biomed Res Int, v. 2015, Article ID 130854, July. 2015.

FASSBENDER, A.; *et al*. Combined mRNA microarray and proteomic analysis of eutopic endometrium of women with and without endometriosis. Human Reproduction, v. 27, n. 7, p. 2020-2029, July. 2012.

NAGYMANYOKI, Z.; *et al*. ARID1A is a useful marker of malignancy in peritoneal washings for endometrial carcinoma. Cancer Cytopathology, v. 123, n. 4, p. 253-257, Dec. 2014.

RYAN, I.P.; *et al*. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. Fertility and Sterility, v. 63, n. 4, p. 929-932, Apr. 1995.

TOBIAS-MACHADO, M.; *et al*. Endometriose vesical: aspectos diagnósticos e terapêuticos. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, n. 1, p. 37-40, mar. 2001.

WANG, W.T.; *et al*. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 98, n. 1, p. 281-289, Jan. 2013.

WICKIEWICZ, D.; *et al*. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis. Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 288, n. 4, p. 805-814, Apr. 2013.

RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES HORMONAIS NA PÓS-MENOPAUSA E AS FRATURAS POR FRAGILIDADE NA PRESENÇA DE OSTEOPOROSE

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana -MG
[2]Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais -MG
[3]Médico ortopedista- Universidade Federal de Minas Gerais – MG.

AUTORES

SAMUEL MELO RIBEIRO[1]
BIANCA RODRIGUES TAVARES[1]
GUSTAVO COUTINHO NOGUEIRA PEREIRA[1]
MAURO MARQUES LOPES[1]
JHENNIFER STEPHANYE VENTURATO VIEIRA[1]
JULIANA VIEIRA GAMA[1]
BRUNO MELO RIBEIRO[2]
MARIANE MELO RIBEIRO[2]
MARCOS ANTÔNIO RIBEIRO MENDES[3]

Palavras-chave: *osteoporose; menopausa; fratura pós-menopausa.*

INTRODUÇÃO

O desequilíbrio hormonal na pós-menopausa, geralmente em mulheres acima de 50 anos, causa risco aumentado para desenvolver osteoporose e fraturas por fragilidade. Há deficiência estrogênica com alteração no metabolismo e aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, estimulados pela liberação das citocinas na medula óssea (NUTI *et al*., 2019; RIZZOLI, 2018).. Na pós-menopausa, o fato das mulheres deixarem de produzir os hormônios estrogênio e progesterona, implica diretamente nos níveis de paratormônio, que se tornam elevados, resultando em descalcificação dos ossos (RIZZOLI, 2018).

As fraturas decorrentes da osteoporose somam mais de 8,9 milhões de casos em todo o mundo, anualmente (CIUBEAN *et al*., 2018). A osteoporose é uma doença esquelética com redução da massa e da densidade mineral óssea, ocorrendo na pós-menopausa a forma primária e a mais comum da doença, principalmente em mulheres acima de 65 anos, limitando a autonomia e trazendo efeitos prejudiciais a sua qualidade de vida (BOSCHITSCH *et al.*, 2017; BUNTA *et al.*, 2016). É a causa mais comum de fratura não traumática na pós-menopausa (KOCIJAN *et al.*, 2016). A perda excessiva de massa óssea aumenta o risco de fraturas, responsáveis pelas manifestações clínicas (ROSEN; DREZNER, 2020a; NUTI *et al*., 2019). As fraturas da coluna vertebral e do quadril aumentam em 10 a 20% a taxa de mortalidade (LEWIECKI, 2020; COSMAN *et al*., 2016).

A história clínica e o exame físico devem ser bem explorados em busca de fatores que possam indicar perda óssea (RADOMINSKI *et al.*, 2017). O diagnóstico e o tratamento precoces da osteoporose na pós-menopausa evitam complicações como as fraturas (ROSEN; DREZNER, 2020a;

BUNTA *et al.*, 2016). O objetivo desse estudo foi evidenciar a relação entre fraturas por fragilidade da osteoporose na pós-menopausa, discutindo seus aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura realizada no período de outubro de 2020 a janeiro de 2021 com a busca por referencial teórico nas bases de dados *UpToDate, Google scholar e PubMed.* Utilizou- se os descritores: *osteoporosis; postmenopausal; osteoporotic fractures.*

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2015 a 2020, nos idiomas inglês, espanhol e português. Desta busca foram obtidos 40 artigos científicos que foram submetidos aos critérios de exclusão: artigos de menor relevância, que não condiziam com o objetivo do estudo ou publicados anteriormente ao período estabelecido, resultando em 34 artigos.

Posteriormente os textos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta dos dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva elucidando os aspectos clínicos, o diagnóstico e o tratamento envolvido na relação entre as alterações hormonais na pós-menopausa e as fraturas por fragilidade óssea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A osteoporose, assim como a osteoartrite, a sarcopenia e a fragilidade óssea são consideradas doenças do envelhecimento musculoesquelético com impacto na economia global, devido o aumento da expectativa de vida da população (CIUBEAN *et al*., 2018; WEYCKER *et al., 2016*).

As fraturas decorrentes da fragilidade esquelética osteoporótica na pós-menopausa estão associadas ao aumento da morbimortalidade (HOLLOWAY-KEW *et al.*, 2019). Aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens terão fratura por fragilidade, ao longo da vida, após os 50 anos de idade (LORENTZON, 2019; QASEEM *et al*., 2017).

A osteoporose na pós-menopausa é uma condição metabólica com baixa densidade mineral óssea (DMO), normalmente associada à baixa hormonal e à idade avançada (NUTI *et al*., 2019; RAMÍREZ *et al.*, 2018). A redução do estrogênio diminui a atuação dos osteoblastos na mineralização da matriz óssea, com aumento da fragilidade esquelética, implicando em altos níveis de cálcio no sangue, devido a falha em impedir a descalcificação provocada pelo paratormônio (ROSEN, 2016). O hipoestrogenismo também está associado à supressão deste hormônio paratireoidiano, reduzindo a formação de 1,25-di-hidroxivitamina D e a absorção de cálcio pelo intestino. Há uma redução da ação da osteonectina, facilitador da deposição de cálcio, e um desequilíbrio entre o paratormônio e o estrogênio, aumentando a descalcificação óssea. Ocorre ainda uma instabilidade com aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, também estimulados pela liberação das citocinas na medula óssea, levando à fragilidade óssea (RIZZOLI, 2018).

Normalmente, as fraturas por osteoporose são decorrentes de quedas, com maior frequência nas vértebras (Figura 1), região proximal do fêmur (maior gravidade) (Figura 2), úmero proximal e rádio distal (ROSEN; DREZNER, 2020a; ROSEN; DREZNER, 2020b; NUTI *et al*., 2019; BLACK; ROSEN, 2016). Fatores de risco como: a idade avançada, fratura prévia, quedas, uso de

glicocorticoide, história familiar de fratura no quadril, alcoolismo e tabagismo devem ser considerados (LEWIECKI, 2020; KOROMANI *et al*., 2019; BOUGIOUKLI *et al*., 2018).

A osteoporose não possui manifestações clínicas até que ocorra uma fratura. Em alguns casos, fraturas de maior gravidade, como as do fêmur proximal podem ter complicações e evoluirem para o óbito do paciente (ROSEN; DREZNER, 2020a; ROSEN; DREZNER, 2020b; FISCHER *et al.*, 2017).

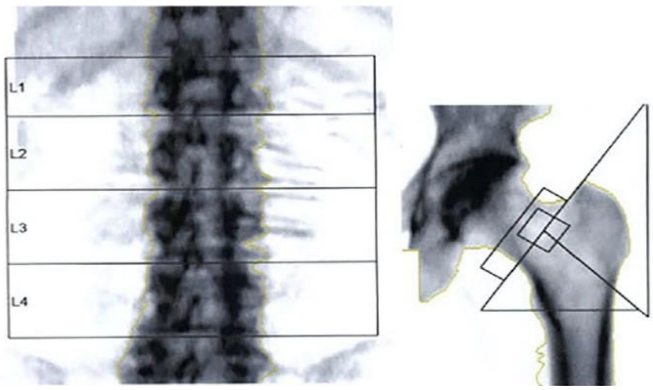
Figura 1. Tomografia computadorizada de fratura osteoporótica coluna dorsal

Fonte: Lee (2018).

Figura 2. Radiografia de fratura impactada do colo femoral direito.

Fonte: Burns *et al.*, (2017).

Figura 3. DXA.



Fonte: Lee (2018).

Diagnóstico

O diagnóstico de osteoporose na pós-menopausa é baseado na presença de fratura por fragilidade e pelo exame da DMO, medido pela absortometria radiológica de dupla energia (DXA) (Figura 3), analisando o T-score ≤ - 2,5, principalmente no quadril e coluna lombar, em mulheres acima de 50 anos de idade. Para mulheres abaixo de 50 anos ou homens não pode-se utilizar este mesmo critério (ROSEN; DREZNER, 2020a; YU, 2020; LESLIE *et al.*, 2019).

Para calcular o T-score utiliza-se a seguinte fórmula: T- score = DMO medida – DMO de adulto jovem/desvio padrão de adulto jovem (ROSEN; DREZNER, 2020a; LEWIECKI, 2020; RIZZOLI, 2018). Este exame permite diferenciar a osteopenia da osteoporose, analisando o resultado a partir do T-Score. (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da densidade mineral óssea (DMO).

Classificação	T- Score
Normal	Maior ou igual a – 1,0
Osteopenia	Entre – 1,0 e – 2,5
Osteoporose	Menor ou igual a – 2,5

Fonte: Lewiecki (2020).

A ultrassonografia quantitativa e a tomografia computadorizada quantitativa podem ser utilizadas. Entretanto, a DXA é a primeira opção, por ser o exame mais confiável e de maior segurança, detecta mudanças sequenciais da DMO, muito preciso nos principais segmentos esqueléticos e pode ser usado para classificação diagnóstica (LEWIECKI, 2020). A indicação de DXA para mulheres na menopausa depende da presença de três ou mais fatores de risco menores, sendo: histórico familiar de osteoporose grave, amenorreia na pré-menopausa superior a 6 meses, ingestão de cálcio inferior a 1200 mg/dia, uso de cigarro superior a 20 cigarros por dia, uso de álcool superior a 60 g por dia ou idade superior a 65 anos (YU, 2020; CURRY *et al.*, 2018). A ferramenta de avaliação para o risco de fraturas (FRAX) estima a probabilidade em 10 anos para o risco de fratura do quadril e fratura osteoporótica maior (LEWIECKI, 2020; ROSEN; DREZNER, 2020a).

É recomendada um avaliação laboratorial mínima para afastar causas secundárias de osteoporose como: hemograma completo, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, função tireodiana e dosagem de 25 (OH), vitamina D sérica (NUTI *et al.*, 2019; RADOMINSKI *et al.*, 2017). Para o diagnóstico diferencial é importante analisar outras causas de fraturas ósseas, como a osteomalácia, tumor, doença de Paget e hiperparatireoidismo (ROSEN, 2020).

Tratamento

É essencial que na pós-menopausa sejam adotadas medidas preventivas de estilo de vida e

terapia farmacológica. A análise e abordagem preventiva visam diminuir os fatores de risco que possam aumentar as chances de perda óssea na mulher durante a pós-menopausa. As alterações no estilo de vida abrangem uma ingestão ideal de cálcio e vitamina D, exercícios físicos, evitar tabagismo e alcoolismo, além da orientação sobre risco de quedas (ROSEN; DREZNER, 2020b; RAYBOULD *et al.*, 2018).

Para os exercícios físicos, considerar alguns fatores como a intensidade do exercício, densidade muscular, marcha, condição cardiovascular e possíveis comorbidades. Recomenda-se que pacientes que sofram com osteoporose no período pós-menopausa se exercitem 30 minutos três vezes por semana. Embora diferentes tipos de atividades, sejam elas aeróbicas ou de fortalecimento muscular, possam ser benéficas, os exercícios de treinamento de força de resistência progressiva apresentaram resultados melhores para a DMO do colo femoral. Além disso, a associação de mais de um tipo de exercício é mais eficaz para aumento na DMO da coluna lombar (ROSEN; DREZNER, 2020b).

A inclusão de cálcio na dieta deve ser feita com ingestão diária de cerca de 1200 mg do mineral. Mulheres que não conseguem atingir esses valores em suas dietas devem fazer o uso suplementar de cálcio, geralmente de 500 a 1000 mg/dia em dosagens fracionadas durante as refeições. A administração de cálcio deve ser combinada à vitamina D para efeitos significativos na diminuição do risco de fratura (WEAVER, 2016). Parte da vitamina D circulante deriva da síntese endógena na pele após exposição aos raios solares ultravioleta B, que perde sua eficiência com o decorrer da idade, necessitando de suplementação de colecalciferol (D3) ou ergocalciferol (D2) (ROSEN; DREZNER, 2020a, ROSEN; DREZNER, 2020b; BLACK; ROSEN, 2016).

Para a deficiência de vitamina D (25 (OH) D < 20ng/ml), recomenda-se a administração de uma dose de ataque de 7.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana por oito semanas, seguida da dose de manutenção entre 1.000 e 2.000 UI por dia (RADOMINSKI *et al*., 2017). Interromper o tabagismo, pois resulta em consequências deletérias ao anular os efeitos da terapia com estrogênio em mulheres na pós-menopausa e reduzir aceleradamente a densidade óssea (ROSEN; DREZNER, 2020b).

O tratamento farmacológico visa a redução dos riscos de fraturas em mulheres na pós-menopausa. A terapia se baseia na associação entre os valores de DMO e os fatores de riscos clínicos (idade, fratura anterior, tabagismo, uso de glicocorticoides e outros) (NUTI *et al*., 2019). Esses dados podem ser calculados através da ferramenta analítica FRAX® responsável por analisar o risco de fratura em 10 anos (FERIZI *et al.*, 2019).

Os limites de intervenção farmacológica não são universais e devem levar em conta análises específicas de cada país. Nos EUA, por exemplo, a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomenda o tratamento em dois casos. O primeiro para mulheres que possuem histórico de fratura por fragilidade ou valores de T-score ≤ - 2,5. O segundo para aquelas com T-scores entre -1,0 e -2,5 e alto risco de fratura, avaliado pelo FRAX, avaliando a probabilidade em 10 anos da fratura de quadril > 3% ou grande fratura osteoporótica > 20% (ROSEN; DREZNER, 2020a; ROSEN; DREZNER, 2020b).

Os medicamentos de escolha como terapia inicial para o tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa são os bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zolendrônico) (SAAG *et al*., 2017). Considerados como agentes antirreabsortivos, estes fármacos

fixam de forma seletiva em superfícies ósseas susceptíveis a remodelação, interrompendo a atividade local dos osteoclastos, diminuindo a renovação óssea e aumentando a DMO. O alendronato oral é o mais usado, com dosagem de 70 mg/semana, em jejum (ROSEN, 2020; ROSEN; DREZNER, 2020b; RADOMINSKI *et al*., 2017).

Os bifosfonatos orais estão contraindicados nos casos de pacientes com distúrbios esofágicos. Nesses casos, é sugerido a administração de bifosfonatos intravenosos (ácido zoledrônico ou ibandronato), comprovadamente capazes de reduzir fraturas de vértebras e de quadril. O ácido zoledrônico na dose de 5 mg/ano. Ele pode causar uma reação de fase aguda com sintomas semelhantes ao da *influenza*. A administração de paracetamol é eficaz na redução desses sintomas (ROSEN; DREZNER, 2020a; ROSEN; DREZNER, RADOMINSKI *et al*., 2017; 2020b; BLACK; ROSEN, 2016).

Tanto os bifosfonatos orais ou intravenosos (IV) estão contraindicados nos casos de insuficiência renal crônica com taxa de filtração glomerular (TFG) ≤ 30 ml/min), hipocalcemia e hipersensibilidade à droga. Deve-se evitar o uso prolongado dos bifosfonatos orais acima de 5 anos, e do ácido zolendrônio acima de 3 anos, devido ao risco de fraturas atípicas subtrocantéricas femoral e osteonecrose da mandíbula (NUTI *et al*., 2019; BOUGIOUKLI *et al*., 2018). No caso da necessidade em manter o tratamento devido a osteoporose grave (T ocorre > - 3,5), avaliar o risco e o benefício em prolongar o uso do bifosfonato (ROSEN, 2020; NOGUÉS; MARTINEZ-LAGUNA, 2018; RADOMINSKI *et al*., 2017).

Outro antirreabsortivo é denosumabe, que é um anticorpo monoclonal humano (IgG2). Sua ação é inibir a reabsorção óssea ao se ligar e neutralizar o receptor ativador do ligante do fator nuclear κβ (RANKL), uma citocina responsável por interagir com o receptor RANK na membrana dos pré-osteoclastos e osteoclastos maduros, impedindo que eles sejam recrutados, maturados e que sobrevivam (DEEKS, 2018). O denosumabe pode ser usado na falha, intolerância ou contra-indicação dos bifosfonatos e em pacientes com função renal comprometida, na dose de 60 mg por via subcutânea a cada seis meses. A suspensão do seu tratamento causa um aumento da renovação óssea e perda rápida da DMO (NUTI *et al*., 2019; RADOMINSKI *et al*., 2017).

Os agentes anabólicos estão indicados para mulheres na pós-menopausa que apresentem risco muito alto de fratura (T-score ≤ - 3,5 ou T-score ≤ - 2,5 associado à fratura vertebral grave ou múltipla). Dentre os fármacos anabólicos existentes estão a teriparatida, a abaloparatida e o romosozumab. A teriparatida, de uso mais recomendado, é um fragmento ativo 1-34 do hormônio da paratireoide que estimula a reabsorção e formação óssea e seu efeito predomina na neoformação nos primeiros 12 meses de tratamento (GEUSENS *et al.*, 2018; KENDLLER *et al.*, 2018).

Em um estudo com duração de 21 meses, feito com mulheres que possuíam baixa DMO e fraturas anteriores nas vértebras, uma dosagem diária de 20 µg de teriparatida subcutânea esteve associada a um menor risco de fratura nas vértebras (65%) e fraturas não vertebrais (35%), comparado com o risco resultante do placebo, com limite de uso de 24 meses. Assim, recomenda-se continuar com o uso de bifosfonato para evitar a perda dos ganhos de DMO obtidos durante o tratamento com a teriparatida (ROSEN; DREZNER, 2020a; ROSEN; DREZNER, 2020b; BLACK; ROSEN, 2016).

A terapia de reposição hormonal (TRH) não é considerada um tratamento de primeira linha.

O tratamento com estrogênio diminui significativamente o risco de fraturas, mas está associado ao aumento do risco de câncer de mama, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos (CIUBEAN *et al.*, 2018). Como alternativa para a TRH, existem os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), que se ligam aos receptores de estrogênio com efeitos agonistas em nível ósseo e hepático, além de efeitos antagonistas em nível de mama e trato geniturinário. O raloxifeno é o SERM de primeira escolha, inibindo a reabsorção óssea e diminuindo os riscos de fratura vertebral e ainda, reduz a incidência de câncer de mama em mulheres de alto risco, na dose de 60 mg/dia. O seu uso prolongado está associado a eventos tromboembólicos (ROSEN; DREZNER, 2020b; NUTI *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A deficiência do estrogênio na pós-menopausa estimula a perda da DMO com o aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, a diminuição da atuação dos osteoblastos na mineralização da matriz óssea e supressão do paratormônio com redução da formação de 1,25-di- hidroxivitamina D e absorção de cálcio pelo intestino, podendo levar à osteoporose com risco de fraturas por fragilidade óssea.

É importante que as pacientes na pós-menopausa considerem a avaliação médica para osteoporose, por ser uma doença inicialmente silenciosa, cujo sintomas podem aparecer somente com a ocorrência de fratura. Deve-se ter uma abordagem multidisciplinar com mudança no estilo de vida, cuidados preventivos e tratamento farmacológico adequado para evitar complicações maiores (fraturas do quadril), que representam grande perda funcional, da qualidade de vida e uma alta taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLACK, D.M.; ROSEN, C.J. Postmenopausal osteoporosis. The New England journal of medicine, v. 374, n. 3, p. 254-62, Jan. 2016.

BOSCHITSCH, E.P.; *et al.* Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. Climacteric, v. 20, n. 2, p. 157-163, Feb. 2017.

BOUGIOUKLI, S.; *et al.* Failure in diagnosis and under-treatment of osteoporosis in elderly patients with fragility fractures. Journal of Bone and Mineral Metabolism, v. 37, n. 2, p. 327-335, Apr. 2019.

BUNTA, A.D.; *et al.* Own the bone, a system-based intervention, improves osteoporosis care aer fragility fractures. Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume, v. 98, n. 24, p. XX, Dec. 2016.

BURNS, J.E.; *et al.* Vertebral body compression fractures and bone density: automated detection and classification on ct images. Radiology, v. 284, n. 3, p. 788-797, Sept. 2017.

CIUBEAN, A.D.; *et al.* Health-related quality of life in Romanian postmenopausal women with osteoporosis and fragility fractures. Clinical Interventions in Aging, v. 13, p. 2465-2472, Dec. 2018.

COSMAN, F.; *et al.* Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 16, p. 1532-1543, Sept. 2016.

CURRY, S.J.; *et al.* Screening for osteoporosis to prevent fractures us preventive services task force recommendation statement. JAMA - Journal of the American Medical Association, v. 319, n. 24, p. 2521-2531, June. 2018.

DEEKS, E.D. Denosumab: a review in postmenopausal osteoporosis. drugs and aging, v. 35, n. 2, p. 163-173, Feb. 2018.

FERIZI, U.; *et al.* Artificial intelligence, osteoporosis and fragility fractures. Current Opinion in Rheumatology, v. 31, n. 4, p. 368-375, July. 2019.

FISCHER, S.; *et al.* Estimating the long-term functional burden of osteoporosis-related fracture. Osteoporosis International, v. 28, n. 10, p. 2843-2851, May. 2017.

GEUSENS, P.; *et al.* Effects of teriparatide compared with risedronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The Vero Trial. Journal of Bone and Mineral Research, v. 33, n. 5, p. 783-794, May. 2018.

HOLLOWAY-KEW, K.L.; *et al.* How well do the FRAX (Australia) and Garvan calculators predict incident fractures? Data from the geelong osteoporosis study. Osteoporosis International, v. 30, n. 10, p. 2129-2139, July. 2019.

KENDLLER, D.L.; *et al.* Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. The Lancet, v. 391, n. 10117, p. 230-240, Jan. 2018.

KOCIJAN, R.; *et al.* Circulating micro RNA signatures in patients with idiopathic and postmenopausal osteoporosis and fragility fractures. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 101, n. 11, p. 4125-4134, Aug. 2016.
KOROMANI, F.; *et al.* Recent advances in the genetics of fractures in osteoporosis. Frontiers in Endocrinology, v. 10, n. 337, p. 1-9, June. 2019.

LEE, S.J. Future osteoporotic fracture risk related to lumbar vertebral trabecular attenuation measured at routine body CT. Journal of Bone and Mineral Research, v. 33, n. 5, p. 860–867, May. 2018.

LESLIE, W.; *et al*. Association of bone density monitoring in routine clinical practice with anti- osteoporosis medication use and incident fractures: a matched cohort study. Journal of Bone and Mineral Research, v. 34, n. 10, p. 1808-1814, June. 2019.

LEWIECKI, E.M. Osteoporotic fracture risk assessment. *In*: ROSEN, C.J.; SCHMADER, K.E. ed. Waltham, Mass: UpToDate, p.1-25, Oct. 2020.

LORENTZON, M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. Journal of Internal Medicine, v. 285, n. 4, p. 381-394, Apr. 2019.

NOGUÉS, X.; MARTINEZ-LAGUNA, D. Osteoporosis treatment. Medicina Clinica, v. 150, n. 12, p. 479-486, June. 2018.

NUTI, R.; *et al*. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Internal and Emergency Medicine, v. 14, n. 1, p. 85-102, Jan. 2019.

QASEEM, A. *et al*. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the american college of physicians. Annals of Internal Medicine, v. 166, n. 11, p. 818-839, May. 2017.

RADOMINSKI, S.C.; *et al*. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós! menopausa. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, n. 2, p. 452-466, Jun. 2017.

RAMÍREZ, J.; *et al*. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 48, n. 1, p. 44-52, Aug. 2018.

RAYBOULD, G.; *et al*. Expressed information needs of patients with osteoporosis and/or fragility fractures: a systematic review. Archives of Osteoporosis, v. 13, n. 55, P. 1-16, May. 2018.

RIZZOLI, R. Postmenopausal osteoporosis: assessment and management. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 32, n. 5, p. 739-757, Sept. 2018.

ROSEN, H.N.; DREZNER, M.K. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. *In:* ROSEN, C.J.; SCHMADER, K.E. ed. Waltham, Mass.: UpToDate, p. 1-11, Apr. 2020a.

ROSEN, H.N.; DREZNER, M.K. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. In: ROSEN, C.J.; SCHMADER, K.E. ed.Waltham, Mass: UpToDate, p. 1-27, Mar. 2020b.

ROSEN, H.N. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosi. *In:* ROSEN, C.J.; SCHMADER, K.E. ed. Waltham, Mass.: UpToDate p. 1-24, Jan. 2020.

SAAG, K.G.; *et al*. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 15, p. 1417-1427, Sept. 2017.

WEAVER, C.; *et al*. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis International, v. 27, n. 1, p. 367-376, Oct. 2016.

WEYCKER, D.; *et al*. Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes. Bone Reports, v. 5, p. 186-191, Dec. 2016.

YU, E.W. Screening for osteoporosis. *In*: ROSEN, C.J.; SCHMADER, K.E. ed. Waltham, Mass: UpToDate, p. 1-17,Jan. 2020.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS NAS MULHERES OBESAS E O IMPACTO DA REDUÇÃO DO PESO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro universitário de Belo Horizonte - UNIBH.

AUTORES

BRUNA DIULY SANTOS COSTA[1]
GABRIELA DE OLIVEIRA CARVALHO[1]
MÁRCIA DINIZ DE CARVALHO SANTOS[1]

Palavras-chave: *ovários, obesidade, tratamento.*

INTRODUÇÃO

Síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) afeta de 8% a 13% das mulheres em idade fértil e está associada à disfunção reprodutiva e metabólica, sendo a endocrinopatia mais comum no sexo feminino. A primeira disfunção possui várias características que incluem oligoanovulação, ciclos menstruais irregulares, hiperandrogenismo bioquímico, (hormônios ou andrógenos masculinos circulantes elevados, como testosterona) e hiperandrogenismo clínico (efeitos dos andrógenos nos tecidos do corpo, incluindo hirsutismo ou excesso de crescimento de pêlos e infertilidade) (AZZIS *et al*., 2006).

No que se refere à disfunção metabólica, alguns fatores são considerados como risco aumentado para diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares (piora do perfil lipídico, da pressão alta e da função dos vasos sanguíneos), doença hepática gordurosa não alcóolica e um aumento na prevalência da síndrome metabólica, além da tolerância à glicose diminuída ou pré-diabetes. Sabe-se que a obesidade piora a apresentação da SOP e o controle do peso (perda de peso, manutenção ou prevenção do ganho excessivo de peso), enquanto a atividade física oferece vários benefícios à saúde das mulheres com essa patologia (MORAN *et al*., 2019).

A síndrome do ovário policístico (SOP) afeta 6% a 8% das mulheres em idade reprodutiva nos EUA com base nos critérios de 1990 do *National Institutes of Health*, 7% a 13% das mulheres com base nos critérios da *Androgen Excess and PCOS Society* e 8% a 13% das mulheres com base nos critérios de 2003 de *Rotterdam*. A prevalência parece não variar entre as diferentes regiões do mundo, pois estudos realizados na Grécia, Espanha e Reino Unido revelaram estimativas similares. Estudos baseados em questionário sugeriram que as mexicanas-americanas, um grupo com alto risco de resistência insulínica e síndrome metabólica, podem ter uma prevalência mais alta de SOP (JENSTERLE *et al*., 2017).

Ademais, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa de 80% a 90% dos casos de hiperandrogenismo no sexo feminino. Em uma ampla série de mulheres que apresentavam excesso de androgênio ou disfunção ovulatória, aproximadamente 80% apresentaram SOP, 3% apresentaram síndrome hiperandrogenismo -resistência insulínica -acantose *nigricans* (Síndrome de HAIR-AN), 1,5% apresentou hiperplasia adrenal não clássica com deficiência de 21-hidroxilase, 0,6% apresentou hiperplasia adrenal clássica com deficiência de 21-hidroxilase e 0,2% apresentou tumores secretores de androgênio (CAMBIAGHI *et al.*, 2015).

A SOP parece ser hereditária, sendo um distúrbio comum e complexo envolvendo vários genes, cada um com efeitos leves ou moderados sobre o risco da doença em geral. Um estudo com gêmeos calculou a hereditariedade da SOP em 70%, sugerindo que a maior parte do risco depende de fatores genéticos (ROMANO *et al.*, 2011).

Os genes reais de suscetibilidade para SOP ainda precisam ser definitivamente identificados. Um grande estudo de associação genômica ampla realizado em indivíduos chineses identificou de forma consistente, variantes genéticas próximas de 3 genes (DENND1A, THADA, LHCGR) como fatores de risco para a síndrome em questão. A fisiopatologia da síndrome do ovário policístico (SOP) não é bem compreendida, mas é copiosamente aceito que o hiperandrogenismo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da maioria das perturbações reprodutivas e metabólicas associadas à SOP. O excesso do hormônio androgênio possui um efeito destruidor na homeostase metabólica em mulheres com a síndrome. Principalmente porque há controvérsias na origem do hiperandrogenismo. Existem vários candidatos: ovário, adrenal, hipotálamo, hipófise ou tecidos sensíveis à insulina. É possível que haja subconjuntos de mulheres com SOP, em que cada um desses mecanismos propostos sirva como defeito primário (MORAN *et al.*, 2019).

Adjacente a isso, sabe-se que a resistência insulínica leva à hipersecreção compensatória de insulina pelo pâncreas para manter a normoglicemia. A hiperinsulinemia resultante promove a produção de androgênio ovariano e pode também promover a produção de androgênio adrenal. Altos níveis de insulina também suprimem a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais que exacerba a hiperandrogenemia ao aumentar a proporção de androgênios livres circulantes (MORAES *et al.*, 2002).

Outro fator que promove a produção de androgênio ovariano é o fato de que as mulheres com SOP são expostas, por longo prazo, a altos níveis de hormônio luteinizante (LH). Esse excesso de LH parece ser resultante do aumento na frequência de pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina enviados pelo hipotálamo. O meio hormonal anormal, provavelmente pode contribuir para o desenvolvimento folicular incompleto que resulta na morfologia ovariana policística. Sendo assim, nota-se que são múltiplos os fatores envolvidos na síndrome dos ovários policísticos, sendo a redução do peso uma medida primária para controlar, com eficácia, uma parte significativa deles (ANDRADE *et al.*, 2016).

Na análise introdutória desta revisão, percebe-se que na síndrome dos ovários policísticos é comum a ocorrência de resistência à insulina (RI), dislipidemia, diabetes *mellitus* (DM), aumento do risco cardiovascular, obesidade central e síndrome metabólica (SM). Dentre os fatores supracitados, a obesidade central ocorre em 30 a 70% das pacientes com SOP, podendo ser considerada como variante de grande importância no processo que predispõe à síndrome, em virtude

do fato de que a distribuição visceral de gordura está relacionada com a resistência à insulina, fator chave na fisiopatologia da SOP (ANDRADE *et al.*, 2016).

Uma das teorias propostas para explicar a patogênese da síndrome é a perturbação do eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando em secreção desarranjada de gonadotrofina pelo hipotálamo, com consequente elevação dos níveis de hormônio luteinizante (LH) e níveis normais e/ou baixos de níveis de hormônio estimulante (FSH). Uma vez que, a insulina age sinergicamente com o LH na produção androgênica ovariana, acredita-se que ela tenha um papel essencial na fisiopatologia da síndrome (SPEROFF, 2015).

Segundo *Speroff et al.*, (2015), a obesidade predispõe à anovulação crônica por meios distintos, sendo o aumento na aromatização periférica de androgênios uma delas, a qual resulta em elevadas concentrações estrogênicas. A resistência à insulina também causa essa predisposição, uma vez que leva ao aumento compensatório nos níveis desse hormônio, estimulando a produção de androgênio no estroma ovariano, o que resulta em altas concentrações locais de androgênio que prejudicam o desenvolvimento folicular.

Entretanto, a perda de peso, ainda que sutil, contribui para a diminuição das concentrações circulantes de insulina e androgênios e assim, restaura a função ovulatória e normaliza o ciclo menstrual. Evidências sugerem que, as alterações intrauterinas possam determinar uma cascata de efeitos metabólicos ao longo da vida da mulher, mostrando que a resistência insulínica pode estar associada ao desenvolvimento de comorbidades metabólicas em mulheres obesas com SOP (ROMANO *et al*, 2011).

Por outro lado, pacientes magras podem apresentar variantes genéticas relacionadas ao hiperandrogenismo, mas não associadas a alguns dos critérios da síndrome metabólica. Estas características sugerem que o risco metabólico de mulheres com SOP pode ser diferente, conforme o índice de massa corpórea (IMC), apesar da etiologia multifatorial destas alterações.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal e de revisão integrativa, avaliando 218 mulheres com diagnóstico de SOP segundo os critérios do Consenso de Rotterdam ASRM/ESHRE (ROMANO *et al*., 2011). Realizado durante o período de 2004 a 2008, por meio de pesquisas nas bases de dados: na biblioteca virtual em saúde Lilacs, portal de periódicos CAPES, no *Scielo, Pubmed e Google* acadêmico. Foram utilizados os descritores: ovários; obesidade; tratamento. Desta busca foram encontrados 2075 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de revistas com classificação A1 a B1 no Qualis CAPES nas áreas de Medicina I: clínica médica, endocrinologia, ginecologia; interdisciplinar (saúde e biológicas); fator de impacto superior ou igual a 1.300; nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2011 a 2019 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas e discutidos com base nas

temáticas: dieta, atividade física e acompanhamento médico constante como pilares do tratamento para síndrome dos ovários policísticos na mulher obesa e o impacto do uso de medicações como metformina e liraglutida nesse processo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estas pacientes foram divididas em dois grupos conforme o índice de massa corporal IMC: (1) grupo não obesa, constituído por 90 mulheres com IMC entre 18,5 e 29,9 Kg/m$^{2;}$ (2) grupo obesa, com 128 pacientes com IMC ≥30. Como objetivo inicial foram comparadas as frequências de resistência insulínica (RI), intolerância à glicose (IG), síndrome metabólica (SM) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM_2) entre mulheres com SOP obesas e não obesas. Sendo assim, este estudo mostrou as frequências de RI (não obesas: 24,7% vs obesas: 66,7%, p < 0,01), IG (não obesas: 12,2% vs obesas: 29,9%, p=0,03) e MetS (não obesas: 16,4% vs obesas: 63%, p<0,01) foram significativamente maiores entre as pacientes obesas do que não obesas.

Tabela 1. Comparação da frequência de resistência insulínica, intolerância à glicose, síndrome metabólica e diabetes *mellitus* entres pacientes obesas e não obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Valores	SOP obesas n = 128%		SOP não obesas n = 90%		Valor p
Resistência insulínica	85	66,4	22	24,4	< 0,01
Intolerância à glicose	39	30,5	11	12,2	< 0,03
Síndrome metabólica	81	63,3	15	16,7	< 0,01
Diabetes *mellitus*	17	13,3	4	4,4	NS

Fonte: Romano *et al.*, (2011). **Legenda:** resistência insulínica como quantitative insulin sensivity check index (QUICK)≤ 0,34; intolerância à glicose- glicemia coletada após 2 h da ingestão de 75 g de glicose entre 140 e 199 mg/dL; síndrome metabólica definida pelos critérios diagnósticos do NCEP-ATP III modificado; valor p<0,05 considerado estatisticamente significativo; NS: não significativo.

Também foram comparados o perfil lipídico, as características clínicas e hormonais (hormônio folículo estimulante, luteinizante, prolactina, hormônio tireoestimulante, testosterona total, sulfato de dehidroepiandrostenediona e 17-hidroxiprogesterona) dos dois grupos. Obtendo como resultados no perfil hormonal, os níveis de DHEAS e de 17-OH P foram significativamente mais elevados nas mulheres não obesas (147,9±76,1 ng/dL e 109,7±77,3ng/dL, respectivamente) do que nas obesas (120,9±76,8 ng/dL e 73,9±54,4 ng/dL, respectivamente). Da mesma forma, os níveis de LH foram maiores nas não obesas do que nas obesas (9,4±6,6 mUI/mL e 5,5±3,2 mUI/mL, respectivamente; p < 0,001) (Tabela 2).

Foram observados aumentos significativos nos níveis séricos de colesterol total e de triglicérides nas pacientes obesas. Já os níveis séricos médios de HDL foram inferiores a 50 mg/ dL nos dois grupos avaliados (obesas e não obesas). Portanto, o hiperandrogenismo, a anovulação e resistência à insulina atrapalham o metabolismo lipídico na SOP, demonstrada pela elevação dos

triglicérides (TG), decréscimo da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Tabela 2. Caracterização hormonal e bioquímica das pacientes obesas e não obesas com síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Hormônios	SOP obesas n = 128	SOP não obesas n = 90	Valor p
FSH (mUl/mL)	5,2 ≅ 1,9	5,4 ≅ 1,9	NS
LH (mUl/mL)	5,5 ≅ 3,2	9,4 ≅ 6,6	< 0,001
Prolactina (ng/mL)	10,9 ≅ 6,7	12,7 ≅ 8,8	NS
TSH (UI/mL)	2,1 ≅ 1,1	1,9 ≅ 1,0	NS
Testosterona (ng/dL)	75,5 ≅ 34,6	84,9 ≅ 30,7	NS
DHEAS(µg/dL)	120,9 ≅ 76,8	147,9 ≅ 76,1	0,02
17-OH P(ng/dL)	73,9 ≅ 54,4	109,7 ≅ 77,3	< 0,001
Colesterol total(mg/dL)	189,8 ≅ 35,8	172,1 ≅ 38,4	< 0,01
LDL colesterol (mg/dL)	115,2 ≅ 32,6	103,4 ≅ 37,5	NS
HDL colesterol (mg/dL)	45,2 ≅ 23,0	49,2 ≅ 11,7	NS
Triglicérides (mg/dL)	145,4 ≅ 71,1	99,3 ≅ 54,0	< 0,01

Fonte: Romano (2011). **Legenda:** Variáveis quantitativas com valores expressos em média ≅ desvio padrão (dp). FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato 17- OH P: hidroxiprogesterona; LDL lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; valores p<0,5 considerando estatisticamente significativo; NS: não significativo**.**

Regulação do peso

A obesidade em mulheres com SOP está tipicamente distribuída com um aumento maior na gordura visceral do que na subcutânea, já as mulheres magras com SOP tem uma percentagem de gordura corporal maior na cintura e quadril. Combinadas estas informações às supracitadas, reforçam que a obesidade se relaciona primariamente a fatores genéticos e ambientais e é uma característica comum, mas não essencial da SOP. Dessa forma, fica evidente que a obesidade contribui para o risco de desenvolvimento da síndrome e se soma à fisiopatologia em mulheres já afetadas, além de ser possível que a própria SOP, possa predispor ao ganho de peso e obesidade (SPEROFF *et al.*, 2015).

Diante desses efeitos da síndrome do ovário policístico é notório que, para minimizá-los a mulher portadora da SOP deve procurar atingir o peso ideal para sua estrutura física, ou seja, se atentar ao índice de massa corpórea (IMC). A mudança dos hábitos de vida se faz necessária, sendo a prescrição de dieta individual e o exercício físico os tratamentos de primeira linha na SOP. A perda de peso favorece a redução dos níveis androgênicos, melhora o perfil lipídico e diminui a resistência periférica à insulina, contribuindo assim para o retorno dos ciclos ovulatórios e prevenção do diabetes e de doenças cardiovasculares (CAMBIAGHI *et al.*, 2015).

Recomenda-se a reeducação alimentar associada à atividade física, pois essa combinação é capaz de promover a perda de peso e complicações como a resistência à insulina e as demais manifestações da síndrome. Diante desse contexto, alguns estudos foram realizados a fim de fazer uma análise secundária avaliando o efeito da perda de peso em mulheres com SOP, conduzidas na Divisão de Ciências da saúde e Nutrição da Organização da Pesquisa Científica e Industrial da *Commonwealth*. Esses estudos foram combinados para avaliar dados basais, alterações nos resultados antropométricos, reprodutivos, metabólicos e psicológicos, baseados em pesquisas experimentais na perda de peso clinicamente significativa (≥ 5% após 2 meses de intervenção ou até o estudo ser concluído) (MORAN *et al.*, 2019).

As populações de todos os estudos foram mulheres na pré-menopausa com sobrepeso ou obesidade e mulheres com idades entre 18 e 45 anos. Todas as mulheres tiveram SOP classificadas pelo diagnóstico da Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia Humana e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ESHRE / ASRM). Sabendo que, 14,4% das participantes estavam com sobrepeso e 85,6% eram obesas, alterações significativas no peso ocorreram desde o início até 2 meses ou durante toda a intervenção. As mulheres que compareceram a mais consultas atingiram ≥ 5% de perda de peso durante todo o estudo, o que demonstra que a terapêutica quando acompanhada regularmente por um profissional possui resultados mais satisfatórios e menor índice de desistência (THE ROTTERDAM, 2003).

É válido ressaltar que, a importância de um programa de emagrecimento individualizado e guiado se dá para todos os tipos de pacientes com SOP que necessitam emagrecer. Uma vez que, as maiores taxas de desistência se relacionam às mulheres que frequentaram menos as consultas, ainda que possuíssem índices de glicose em jejum mais baixos e pouco ou nenhum sinal de hirsutismo. Isso ocorreu porque apresentavam as piores taxas de infertilidade e presença de sintomas depressivos. Em casos de fatores de risco de difícil controle, somados ao sobrepeso ou a obesidade, a intervenção medicamentosa torna-se obrigatória. Estudos foram realizados para pesquisar a eficácia de medicamentos para a perda de peso em mulheres obesas com SOP, como por exemplo, a liraglutida e a metformina (MORAN *et al.*, 2019).

Na síndrome dos ovários policísticos na paciente obesa, o tratamento deve se concentrar em distúrbios relacionados ao peso modificável, uma vez que a obesidade e as anormalidades relacionadas a ela são multifatoriais. O tratamento combinando dieta, exercício físico e, quando necessário, a medicação, pode potencialmente melhorar os resultados da terapêutica na SOP. Ressaltando que isso é particularmente importante, pois a perda de peso também melhora outros aspectos da síndrome, além da obesidade. Sendo estes, o retorno da ovulação, o qual melhora a capacidade do sistema reprodutor, a diminuição da resistência insulínica e dos níveis de hormônios

androgênicos, a correção do perfil lipídico, a melhora dos aspectos psicológicos da mulher e ainda a diminuição do tamanho e da quantidade de cistos ovarianos. (MORAN *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

Atendendo ao objetivo de comparar a combinação da metformina somada a baixa dose de liraglutida (1,2 mg) com a alta dose de liraglutida (3 mg) isolada em mulheres obesas com SOP constatou-se que a liraglutida, um análogo do peptídeo-1 do tipo glucagon de ação prolongada (GLP-1), tem um efeito benéfico duplo dependente da dose, melhora a homeostase da glicose e reduz o peso corporal.

Para a redução do peso, a dose utilizada pode ser maior que 1,8 mg daquela utilizada no diabetes. A liraglutida 3 mg levou a reduções no peso corporal maiores que 5 a 15%. No que se refere à metformina, sabe-se que é um tratamento estabelecido na SOP. Apesar de ser neutro na perda de peso como monoterapia, apresenta múltiplos efeitos favoráveis, mediados pela redução da resistência à insulina e ação direta na esteroidogênese. Com o estudo observou-se que a metformina pode aumentar a capacidade da liraglutida em baixa dosagem e contribuir para a redução do peso. Além de fornecer certas vantagens no tratamento da obesidade relacionada à SOP em comparação com a alta dose de liraglutida em monoterapia (JENSTERLE *et al*., 2017).

Diante dessas informações é importante mencionar que o uso de medicamentos pode ser de grande eficácia quando utilizado de maneira sinérgica ao tratamento não medicamentoso. Contudo, o tratamento primário que consiste na redução do peso obtida de modo saudável e guiado por profissionais capacitados, deve ser a primeira escolha e tem excelente valor prognóstico na síndrome dos ovários policísticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, V.H.L.; *et al*. Current aspects of polycystic ovary syndrome: a literature review. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 62, n. 9, p. 867-871, Dec. 2016.

AZZIZ, R.*; et al*. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin Endocrinol Metab, v. 91, n. 11, p. 4237-45, Nov. 2006.

CAMBIAGHI, A. S..*; et al*. Fertilidade e alimentação: guia alimentar para homens e mulheres que desejam preservar ou melhorar sua fertilidade. São Paulo: Ipgo, 2015. p. 21.

JENSTERLE, M.*; et al.* Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. BMC Endocr Disord, v. 17, n. 1, p. 5, Jan. 2017.

MORAES L.A.M.*; et al*. Síndrome dos ovários policísticos. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/sindrome-dos-ovarios-policisticos.pdf. Acesso em: 23 de junho de 2020.

MORAN, L. J.*; et al*. Predictors of lifestyle intervention attrition or weight loss success in women with polycystic ovary syndrome who are overweight or obese. Nutrients, v. 11, n. 3, p.492, Feb. 2019.

ROMANO, L.G.M.; *et al.* Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 33, n. 6, p. 310-316, jun. 2011.

SPEROFF, L.; *et al*. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2015. p. 513, 514, 520.

THE ROTTERDAM- ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, v. 81, n.1, p. 19-25, Jan. 2004.

AMENORREIA PRIMÁRIA E HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO NA SÍNDROME DE DOWN: RELATO DE CASO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino - FAE .
[2]Docente Ginecologista e Obstetra do curso de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino-FAE.
[3]Docente Endocrinologista do curso de Medicina do Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino-FAE.

AUTORES

LETICIA FOGAÇA SAUD[1]
GABRIELA VAZ CAMPOS[1]
LIVIA VIANA TREVISAN[2]
DANIELA VIEIRA E SILVA VITOR[3]

Palavras-chave: *Síndrome de Down; hipogonadismo hipergonadotrófico; insuficiência ovariana primária.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é a causa genética mais comum e mais conhecida de incapacidade no desenvolvimento (ANGELOPOULOU *et al.*, 1999). A incidência estimada da síndrome de Down está entre 1 em 1.100 nascidos vivos em todo o mundo. Sabe-se que a prevalência da trissomia do 21 aumenta à medida que a idade da mãe aumenta. A cada ano, aproximadamente 3.000 a 5.000 crianças nascem com esse distúrbio cromossômico (BENTON; TILLMAN, 2019).

Os distúrbios endócrinos são muito mais comuns do que na população típica (WHOTTEN, *et al.*, 2017). A disfunção tireoidiana e a infertilidade são relatadas como as características endócrinas mais importantes nessa síndrome. Apenas informações limitadas estão disponíveis sobre a função gonadal e o desenvolvimento sexual em indivíduos com síndrome de Down, especialmente em mulheres (ANGELOPOULOU *et al.*, 1999). Sabe-se que mulheres com SD podem ser férteis, mas não é claro se todas as mulheres com SD são férteis ou sub férteis (EJSKJAER *et al.*, 2006). No que se refere ao desenvolvimento puberal e menarca, não há diferença entre as faixas etárias em que esses eventos ocorrem em relação às adolescentes sem a síndrome, enquanto a menopausa na SD tende a ser mais precoce (WHOTTEN *et al.*, 2017; ROMUALDI *et al.*, 2016).

Portanto, na ausência de menarca e elevação dos níveis de hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) em conjunto com a diminuição do estrógeno, deverá ser aventada a

possibilidade de Insuficiência Ovariana Primária (IOP) com necessidade de prosseguimento da investigação (FEBRASGO, 2011). A IOP caracteriza-se por perda da atividade ovariana antes dos 40 anos de idade (FEBRASGO, 2020). Trata-se de uma síndrome heterogênea com várias causas, dentre elas: a disgenesia gonadal e a ooforite autoimune (EBRAHIMI *et al.*, 2015; LIPAY *et al.*, 2005). As doenças autoimunes são mais prevalentes em indivíduos com SD e por isso, essa última etiologia constitui-se em um diagnóstico diferencial relevante a ser considerado em pacientes com amenorreia primária (FEBRASGO 2011; SODERBERGH *et al.*, 2006).

O termo Disgenesia Gonadal Pura (DGP) é aplicado a indivíduos fenotipicamente femininos, sem ambiguidade genital, presença de derivados *müllerianos*, gônadas disgenéticas e cariótipo normal, 46 XX ou 46 XY; daí a classificação em DGP XX e DGP XY. São atribuídas a mutações gênicas, sendo mais comum a transmissão recessiva autossômica ou ligada ao cromossomo X. O diagnóstico é usualmente feito por ocasião da puberdade, devido à amenorreia primária em indivíduos com sexo genital externo feminino sem ambiguidade, dutos genitais internos femininos (útero, trompas e porção superior da vagina), os quais podem ter as dimensões um pouco reduzidas ou infantis, além de gônadas disgenética. A estatura é normal ou elevada, porém com proporções eunucoides e desenvolvimento mamário escasso ou ausente; as pilificações axilar e pubiana, em geral, estão presentes e em quantidade normal, não sendo observados dismorfismos como os da síndrome de Turner. As gonadotrofinas encontram-se elevadas, enquanto os níveis de estrógeno e testosterona estão reduzidos (LIPAY *et al*., 2005).

Mecanismos autoimunes estão envolvidos na patogênese da IOP entre 4 e 30% dos casos. As evidências de uma etiologia autoimune são: demonstração de autoanticorpos ovarianos, presença de ooforite linfocítica e associação com outras doenças autoimunes (PARIZOT *et al.*, 2019). Pacientes com SD são propensos às doenças autoimunes que também ocorrem na doença recessiva, síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS I). Uma vez que, essa doença é causada por mutações no gene AIRE em cromossomo 21 (SÖDERBERGH *et al*., 2006). O padrão ouro para a detecção de IOP autoimune é a biópsia ovariana, mas não é recomendada devido ao valor clínico desconhecido, despesas e riscos (PARIZOT *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi o de relatar um caso raro de uma paciente de 14 anos de idade com síndrome de Down e amenorreia primária associada ao hipogonadismo hipergonadotrófico e achado de agenesia ovariana nos exames de imagem.

MÉTODO

Descrição do caso clínico

Paciente do sexo feminino com 14 anos de idade, portadora de síndrome de Down em estágio de Tanner M1P2 e das seguintes doenças de base: hipotireoidismo primário em uso de levotiroxina 75 mcg, dislipidemia leve, sobrepeso e cardiopatia estrutural (sobrecarga de ventrículo esquerdo e hipertrofia septal). Devido a estas condições, a paciente estava em acompanhamento médico há quatro anos e durante a evolução não apresentou menarca.

Foi realizada uma investigação laboratorial ampla com os resultados relevantes, descritos a seguir com os respectivos valores de referência (VR):
FSH: 79,22 mUi/ml (VR: 2,8 a 14,4 mUi/ml); LH: 14 mUi/ml (VR: 1,1 a 11,6 mUi/ml); Progesterona: 0,46 ng/ml (VR: 0,31 a 1,52 ng/ml); Estradiol: 15 pg/ml (VR: 25 a 410 pg/ml); Estriol livre: 0, 07 ng/ml (VR: < que 0,15 ng/ml); Estrona: 38,7 pg/mla (VR: 38,9 a 131, 7 pg/ml); TSH: 8,58 uUi/ ml (VR: 0,3 a 5,0 uUi/ ml); T4 total: 9,51 ug/dl (VR: 4,5 a 12,5 ug/dl); Prolactina: 8,82 ng/ml (VR: 1,9 a 25 ng/ml); Testosterona total: 0,26 ng/ml (VR: ≤ a 0.75 ng/ml); Globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG): 30,2 nmol/l (VR: 18 a 114 nmol/l) (ANGELOPOULOU *et al.*, 1999).

Após o reajuste da dose da levotiroxina para 100 mcg foram repetidos alguns dos exames, obtendo os seguintes resultados: TSH 2,059 uUi/ ml; FSH 71,65 mUi/ml (VR: 2,8 a 14,4 mUi/ml); LH 20 mUi/ml (VR: 1,1 l a 11,6 mUi/ml); estradiol 25 pg/ml (VR: 25 a 410 pg/ml); (VR: 0,3 a 5,0 uUi/ ml); Prolactina: 16,83 ng/ml (VR:1,9 a 25 ng/ml). Caracterizando a presença de um hipogonadismo hipergonadotrófico associado ao cariótipo 47 XX + 21 (realizado em 20/08/2019). Em seguida, foram solicitados exames de imagem para complementação diagnóstica, sendo: ultrassonografia de pelve com útero infantil (dimensões 2,4 x 1,0 x 0,7 cm) e ovários não visualizados. Radiografia de mão e punho com idade óssea compatível com 13 anos pelo método comparativo de Greulich e Pyle e ressonância magnética de pelve, com útero alongado sem diferenciações entre o corpo e o colo, com hipossinal habitual em T 2 medindo 4,1 x 0,8 x 1,7 cm, volume de 2,8 cm^3. Não foram caracterizados os ovários no presente exame. Conclusão: hipoplasia uterina e ovários não caracterizados sugerindo agenesia.

A paciente foi encaminhada para um centro especializado para avaliação genética com intuito de melhor elucidação diagnóstica. As principais hipóteses levantadas foram de Disgenesia Gonadal Pura (DGP) (hipótese principal) e Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA). Para melhor diferenciação foi realizado a dosagem do anticorpo anti ovário que veio com títulos inferiores 1 : 20, cuja interpretação é negativa. Foram ainda afastadas outras doenças autoimunes que caracterizam a SPA como a doença de Addison, hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea, hipoparatireoidismo, anemia perniciosa e diabetes tipo 1.

Dessa maneira, devido à impossibilidade de confirmação histológica e após a exclusão de ooforite autoimune por meio da pesquisa de anticorpos antiovário, a principal hipótese diagnóstica foi a de insuficiência ovariana primária por disgenesia gonadal pura. O tratamento inicial instituído foi a reposição estrogênica com 0,25 mg, posteriormente aumentada para 0,5 mg. Será realizado o aumento progressivo e mantido até que ocorra o desenvolvimento uterino para a substituição por terapia combinada com a progesterona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inúmeros estudos relatam que pacientes com síndrome de Down (SD) geralmente apresentam diversas alterações endócrinas como disfunção tireoidiana, baixa massa óssea, diabetes, baixa estatura, infertilidade e propensão a sobrepeso e obesidade (WHOTTEN *et al.*, 2017). Sabidamente nas mulheres, a hipoplasia ovariana tem sido descrita como um achado constante (CENTO *et al.*, 2001).

Amenorreia é um sintoma caracterizado pela ausência de menstruação. Pode-se referir que a amenorreia, em mulheres sem uso de medicamento hormonal e na ausência de gestação e lactação é indicativa de uma disfunção, sendo que, o tratamento só será adequado com o diagnóstico etiológico correto. Pode ser classificada em primária ou secundária para descrever, respectivamente, a ausência de menstruação sem a ocorrência de menarca ou após a menarca. Portanto, foi observado na literatura que em pacientes com SD a amenorreia secundária tende a ser comum, enquanto a ocorrência da amenorreia primária é rara (FEBRASGO, 2011).

Diante deste quadro, é importante ressaltar que a presença de estresse, alteração de peso, alteração de hábitos alimentares, atividade física e presença de doenças crônicas são manifestações que podem associar-se à amenorreia hipotalâmica ou hipofisária e a investigação dessas condições fazem parte do roteiro de anamnese (FEBRASGO, 2011).

No que se refere à obesidade, esta é conhecida por afetar negativamente a função ovariana e a restauração do peso normal geralmente aumenta a frequência de ovulações nas pacientes. Contudo, alguns estudos observaram que o peso excessivo pode não estar envolvido nos distúrbios ovulatórios em pacientes com síndrome de Down (SD).

Dessa forma, muitas pacientes com IMC < 25 Kg/m^2 apresentam disfunção hormonal, assim como observado que em pacientes com sobrepeso ou obesidade os ciclos menstruais eram regulares (CENTO *et al*., 1998, 1996). A Tabela 1 descreve o Índice de Massa Corpórea (IMC) médio de pacientes do gênero feminino com SD registrados em alguns trabalhos publicados na literatura.

Tabela 1. IMC médio de pacientes do sexo feminino com SD.

Artigo	Nº da Amostra	Idade Média (anos)	IMC médio (kg/m2)
Romualdi *et al*, 2016	14	25.4 ± 7.4	26.1 ± 5.5
Angelopoulou *et al*, 1999	13	23.6 ± 3.2	27.8 ± 3.4
Cento *et al*, 1998	6	22.5	24 ± 5
Cento *et al*, 1996	10	20.2	21.2 ± 9.4
Arnell *et al*, 1996	13	10-21	23.5
Hansen *et al*, 1980	12	28	25.8

Afastadas tais condições que possivelmente interferem no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, deve-se prosseguir com a investigação, a fim de se determinar a etiologia da amenorreia. Os principais exames a serem solicitados devem incluir as dosagens séricas de FSH e prolactina. Quando houver suspeita de disfunção tireoidiana, os níveis séricos de TSH e T4 livre devem ser determinados. Além desses, deve-se solicitar a ultrassonografia pélvica transvaginal ou por via abdominal em mulheres que não iniciaram atividade sexual. Este último exame é particularmente importante nas amenorreias primárias, pois pode identificar a ausência do útero e de má formação uterina ou obstruções ao fluxo menstrual. Já a ressonância magnética pode ser solicitada em casos particulares para avaliação pélvica, especialmente nos casos de malformação dos órgãos genitais (FEBRASGO, 2011).

A função gonadal anormal pode ser avaliada por níveis séricos elevados de FSH e LH em mulheres adultas com SD. Em conformidade com Hsiang *et al.* (1987), foi evidenciado que as concentrações médias de FSH e LH séricos em pacientes com Trissomia do 21 foram maiores que os valores médios obtidos em mulheres adultas normais, durante a fase folicular do ciclo menstrual.

A principal teoria para as pacientes com SD é que o hipogonadismo hipergonadotrófico está presente na infância e progride até a puberdade e idade adulta (WHOTTEN *et al.*, 2017). Uma hipótese é que a função secretora das células da granulosa pode ser prejudicada em mulheres com SD, isso se deve à estudos anteriores em modelos com animais que descobriram que as células da granulosa são refratárias à ação do FSH em indivíduos com baixa contagem de folículos antrais. Esse achado pode sugerir um defeito na expressão da aromatase induzida por FSH. Portanto, o baixo número de folículos e a conversão defeituosa de andrógenos em estrogênios podem representar o contexto fisiopatológico (ROMUALDI *et al.*, 2016).

A Tabela 2 representa uma revisão literária, sintetizando os valores das gonadotrofinas e outros hormônios encontrados em mulheres com SD de diferentes faixas etárias e fases do ciclo menstrual. Por esse motivo, não é possível compará-los, mas é importante notar que, com exceção de Hsiang *et al.* (1987), nenhuma das médias encontradas de FSH ultrapassou o limite de 25 mIU/ml nessas pacientes. Esse ponto de coorte representa o valor acima do qual se estabelece o diagnóstico de IOP, que deve ser confirmado após pelo menos 4 semanas (FEBRASGO, 2020).

Tabela 2. Revisão da função gonadal e outros hormônios em mulheres jovens com SD.

Artigos	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	PRL (ng/ml)	E2 (pg/ml)	T (ng/ml)
Romualdi et al., 2016	7.5 ± 2.2	7.9 ± 3.7	21.5 ± 7.3	54.8 ± 22.9	0.3 ± 0.1
Angelopoulou, 1999	5.8 ± 1.5	8.8 ± 5.4	21.4 ± 4.3	117.1 ± 54.4	1.8 ± 1.4
Cento et al., 1998	7.5 ± 2	2.7 ± 1	7 ± 4	38.0 ± 18.0	0.4 ± 0.3
Cento et al., 1996	10.3 ± 12.3	4.5 ± 2.9	17.1 ± 11.3	39.4 ± 15.5	0.2 ± 0.07
Arnell et al., 1996	19.15	23.4	ND	78.7	ND
Hsiang et al., 1987	25.4 ± 24.6	25.4 ± 19.5	ND	ND	ND
Hansen et al., 1980	36 ± 28	20.8 ± 12.8	ND	144 ± 42.7	ND

Apesar das concentrações elevadas de FSH demonstrarem uma sensibilidade diminuída das células da granulosa à sua ação, as pacientes avaliadas durante a revisão tinham, em média, ciclos menstruais presentes, ao contrário da paciente relatada nesse caso (HSIANG *et al.*, 1987). Ademais, a fisiopatologia do hipogonadismo hipergonadotrófico nas pacientes com SD se difere do caso em questão, pois a paciente se encontrava em amenorreia primária por ausência dos ovários, enquanto todas as mulheres participantes dos estudos apresentaram amenorreia secundária por diminuição de sensibilidade ao FSH.

Além do papel central das gonadotrofinas na regulação da proliferação celular da granulosa, os peptídeos intra-ovários também desempenham um papel no controle local no desenvolvimento folicular. Em particular, Homburg et al. (1988), demonstraram que o IGF-1 (somatomedina-C)

sinergiza com FSH na indução da atividade das células da granulosa de animais, sugerindo que fatores de crescimento de peptídeos podem contribuir para a promoção do desenvolvimento folicular. É sabido que, mulheres com SD são frequentemente afetadas por obesidade e deficiência de GH. Essa deficiência pode afetar diretamente sua ação nos ovários e levar à diminuição dos níveis de IGF-1 ou ambas as consequências, gerando baixa atividade das células da granulosa (CENTO *et al*., 1998; 2001).

Ainda com relação à etiopatogenia, Hojager *et al*, (1978), evidenciaram no estudo de autópsias que todos os ovários de pacientes com síndrome de Down eram anormais. Observou-se que 42% dos ovários das crianças com síndrome de Down estavam inativos com folículos primários em repouso e sem crescimento folicular. Mesmo nos ovários em que o crescimento folicular estava em andamento, os defeitos eram encontrados, como a redução precoce do número de folículos primários em repouso, número e tamanhos reduzidos de folículos em desenvolvimento. Comparado aos achados em ovários normais, o número de folículos primários na síndrome de Down é menor em cada grupo, principalmente após os três anos de idade.

Diante do fato de que a fisiopatologia do hipogonadismo hipergonadotrófico nas pacientes com SD sem causa conhecida deve-se à sensibilidade diminuída à ação do FSH, foram realizados estudos administrando o hormônio com intuito de avaliar a resposta ovariana e a consequente produção estrogênica. Além deste, foram feitos estudos com a administração do hormônio GH, devido à hipótese de que em pacientes relativamente resistentes ao tratamento com gonadotrofinas, o fornecimento simultâneo de GH pode reduzir a quantidade de gonadotrofinas necessárias para induzir a ovulação (Tabela 3) (CENTO *et al*., 2001).

Tabela 3. Avaliação da resposta ovariana mediante administração exógena de FSH e/ou GH.

Artigos	Número da Amostra	Tratamento	Resultados	Valor P
Cento et al., 1997	6 com SD + controles	FSH 75 UI EV	Aumento do E2 de 0 a 40 %	P < 0,02
Cento et al., 1998	6 com SD + controles	FSH 75 UI EV/ FSH + GH (0,1 UI/Kg IM)	Aumento substancial dos níveis de estrogênio quando administrado FSH + GH quando somente administração de FSH	P < 0,001
Mason et al., 1990	Estudo *in vitro* de células da granulosa do ovário de 3 mulheres	GH: 1 – 10 ng/ml	Aumento significativo (1,7 a 3,6 x) no acúmulo de estradiol após 48 horas em cultura	P < 0,05 - < 0,001

Legenda: SD: síndrome de Down. FSH: hormônio folículo estimulante. GH: hormônio do crescimento. E2: estrogênio; IM: intramuscular; EV: endovenoso.

Os estudos presentes na Tabela 3 objetivam demonstrar a resposta hormonal frente à administração exógena de FSH e GH diante das incertezas da causalidade do hipogonadismo nas pacientes com síndrome de Down e do tratamento mais efetivo. Mason *et al*. (1990) realizaram um

estudo que resultou em um aumento significativo de estradiol após a administração de GH, porém são apenas dados pré-clínicos por ter sido realizado em *in vitro*, necessitando de maiores estudos *in vivo* relacionado a esse assunto.

Cento *et al.*, (1997, 1998) realizaram um estudo a partir da administração de FSH e FSH associado ao GH, respectivamente. As pacientes com síndrome de Down presentes nesses estudos, apesar de terem uma sensibilidade alterada ao FSH, tinham ciclos menstruais mensais. Os resultados foram mais significativos na administração dupla em comparação à administração somente de FSH. Além desses, Homburg *et al.*, (1988) demonstraram uma facilitação da ovulação em pacientes sem síndrome de Down com hipogonadismo hipergonadotrófico após administração de hMG (gonadotrofina menopáusica humana) sozinha ou associada ao uso de GH (p = 0,009), sendo a segunda com melhores resultados.

No estudo de Cento *et al.*, (2001), houve alguns relatos isolados em que os ovários foram considerados anormais com uma massa ovariana total reduzida e pouco crescimento folicular. A paciente em questão, ao contrário do encontrado na literatura, não apresentava massa ovariana nos exames de imagem, reforçando a hipótese de Disgenesia Gonadal Pura. A DGP XX geralmente é diagnosticada por amenorreia primária e atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, em indivíduos com cariótipo 46 XX e fenótipo feminino normal. Além disso, como as gônadas são disgenéticas, elas não respondem ao estímulo com FSH e LH, havendo redução na concentração de estrógeno e consequente aumento das gonadotrofinas, caracterizando um hipogonadismo hipergonadotrófico (LIPAY *et al.*, 2005).

No caso deste relato, outro diagnóstico a ser considerado é a ooforite autoimune, pois pacientes com SD apresentam maior probabilidade de desenvolverem autoimunidade, sendo a tireoidite o acometimento mais comum (SODERBERGH *et al.*, 2006). A ooforite autoimune é uma causa adquirida de IOP e se apresenta com hipogonagismo hipergonadotrófico. As evidências de uma etiologia autoimune são: demonstração de autoanticorpos ovarianos, presença de ooforite linfocítica e associação com outras doenças autoimunes (EBRAHIMI *et al.*, 2015). Os achados histopatológicos são caracterizados por infiltração linfocítica e células plasmáticas ao nível das células hilares, teca interna dos folículos em crescimento e corpo lúteo. Na maioria dos casos, existe uma falta de folículos ovarianos e, algumas vezes, as glândulas parecem fibróticas, ou seja, em fita (VILODRE *et al.*, 2007).

Muitos autoanticorpos para as gônadas tem sido detectados pelo método Elisa em paciente com IOP isolada ou associada às doenças autoimunes não-Addison, porém sua especificidade e papel patogênico são questionáveis (EBRAHIMI *et al.*, 2015; VILODRE *et al.*, 2007). O anticorpo antiovário é encontrado em até 67% das pacientes com FOP isolada, em 75% daquelas com FOP associada às outras doenças autoimunes. Seu valor preditivo também é baixo, por esse motivo, apesar da investigação com o anticorpo antiovário aparentar títulos baixos no presente caso, não se pode excluir tal etiologia, pois o padrão-ouro para detecção de IOP autoimune é a biópsia ovariana, inviável pelo grau de invasão e alto custo. Ainda assim, a DGP se tornou a principal hipótese diagnóstica deste caso, já que o anticorpo antiovário veio com títulos negativos e foram afastadas outras doenças autoimunes. No seguimento da paciente, optou-se por seguir o tratamento

objetivando a melhora da qualidade de vida, apesar de não ter sido firmado o diagnóstico etiológico definitivo.

Qualquer que seja a causa da falência ovárica, a terapêutica com suplementação de estrogênio e de progesterona deve ser implementada não só para reduzir o risco de osteoporose, mas também para promover e manter os caracteres sexuais secundários. Quando a paciente não possui desenvolvimento de caracteres sexuais secundários é necessário que se induza à puberdade e, por consequência, a feminização. Para evitar que a estatura final seja menor do que o possível procura-se iniciar o tratamento quando a idade óssea da paciente for de no mínimo 12 anos e que sua idade cronológica esteja em torno dos 14 anos. A puberdade é induzida com baixas doses de estrogênio por seis meses e após com o uso de anticoncepcional oral de baixa dosagem ou associação de estrogênio e progesterona (RONCHETTI *et al.*, 2018).

O benefício da terapia de reposição hormonal sexual no desenvolvimento puberal e na acumulação de massa óssea foi bem descrito em distúrbios do hipogonadismo. Contudo, os trabalhos que avaliaram o benefício da reposição estrogênica para o ganho de massa óssea em mulheres com SD são escassos (HAWLI *et al.*, 2009).

A menopausa em mulheres com SD está associada à perda da função cognitiva em comparação com mulheres na pré-menopausa com SD. Além disso, há um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer em pessoas com SD e esse risco aumenta após a menopausa, mas diminui se a mulher for ou tiver sido tratada com terapia de reposição hormonal (TRH) (EJSKJAER *et al.*, 2006).

Ainda não foi determinado se o aumento da frequência dessa condição indica uma aceleração geral do processo de envelhecimento ou reflete aspectos específicos do fenótipo da SD associados à superexpressão de genes no cromossomo 21. Por exemplo, o risco para a doença de Alzheimer foi atribuído à triplicação e superexpressão do gene da proteína precursora beta-amiloide (APP), localizada no cromossomo 21 (COPPUS *et al.*, 2010). Antes da menopausa, o estrogênio promove o crescimento e prolonga a sobrevivência dos neurônios colinérgicos nas regiões do cérebro que exercem função cognitiva e aumentam a atividade colinérgica, possui propriedades antioxidantes e regula o metabolismo da proteína precursora de amiloide para proteger contra a formação de beta-amiloide (PETERS *et al.*, 1978).

CONCLUSÃO

Apesar de a síndrome de Down ser o distúrbio genético mais comum e conhecido no mundo, a literatura se mostra extremamente escassa em relação ao assunto abordado. Além disso, os exames diagnósticos são dispendiosos, de difícil acesso ou invasivos. Um outro aspecto a ser considerado é que há pouca referência nos trabalhos já publicados em relação aos potenciais benefícios da terapia hormonal, como o incremento da massa óssea nesse grupo de pacientes que possui um risco maior de osteoporose. Conclui-se que, a amenorreia primária na síndrome de Down é um achado de rara ocorrência e o presente estudo poderá contribuir para o manejo clínico de pacientes com quadros semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELOPOULOU, N.; *et al*. Gonadal function in young women with Down syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 67, p. 15-21, Aug. 1999.

ARNELL, H.; *et al.* Growth and pubertsl development in Down syndrome. Acta Pediatric, v. 85, p. 1102-1106, 1996.

ASSUMPÇÃO, C.R.L. Falência ovariana precoce. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 5, p. 132-143, 2014.

BENETTI-PINTO, C.L.; *et al.* São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Febrasgo Position Statement, n. 2. Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina, 2020.

BENETTI-PINTO, C.L.; *et al.* São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Febrasgo Position Statement, n. 38. Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina, 2018.

BENTON, J.; TILLMAN, L. Human Molecular Genetics. Waltham Abbey: ED-Tech Press, 2019.

BOCK, J.E.; *et al*. The hypothalamic-pituitary-gonadal and adrenal cortical function in adult women with Down's syndrome. Acta Obstet Gynec Scand, v. 53, p. 69-72, 1974.

CENTO, R.M.; *et al* Postmenarchal Down's syndrome: a theoretical model of growth hormone action on ovarian function. Gynecological Endocrinology, v. 15, n. 1, p. 81-88, 2001.

CENTO, R.M.; *et al.* Basal body temperature curves and endocrine pattern of menstrual cycles in Down syndrome. Gynecological Endocrinology, v. 10, p. 133-137, 1996.

CENTO, R.M.; *et al.* Growth hormone administration normalizes the ovarian responsiveness to follicle-stimulating-hormone in the early stages of the follicular maturation in women with Down syndrome. J. Endocrinol. Invest, v.2 1, p. 342-347, 1998.

CENTO, R.M.; *et al.* Ovarian sensitivity to follicle stimulating hormone is blunted in normo-ovulatory women with Down's syndrome. Human Reproduction, v. 12, p. 1709-1713, 1997.

COPPUS, A.M.W.; *et al*. Early age at menopause is associated with increased risk of dementia and mortality in women with Down syndrome. Journal of Alzheimer´s Disease, v. 19, p. 545-550, 2010.

EBRAHIMI, M.; *et al*. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. Iran J. Reprod. Med, v. 13, p. 461-472, Mar. 2015.

EJSKJAER, K.; *et al*. Menstrual profile and early menopause in women with Down syndrome aged 26-40 years. Journal of Intellectual and Developmental Disability, v. 31, p. 166-171, Sept. 2006.

HASEN, J.; *et al*. Gonadal Function in Trisomy 21. Hormone Res, v. 12, p. 345-350, 1980.

HAWLI, Y.; *et al*. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. Nature Reviews, v. 5, p. 327- 334, Jun. 2009.

HOJABER, B.; *et al*. Follicular development in ovaries of children with down's syndrome. Acta Pediatric Scandinavica, v. 67, p. 637-643, 1978.

HOMBURG, R.; *et al*. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. Clinical Endocrinology, v. 29, p. 113-117, Apr. 1988.

HSIANG, Y.H.; *et al*. Gonadal function in patients with Down syndrome. American Journal of Medical Genetics, v. 22, p. 449-458, 1987.

LIPAY, M.V.N.; *et al*. Disgenesias gonadais e tumores: aspectos genéticos e clínicos. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 49, p. 60-70, Feb. 2005.

MASON, H.D.; *et al.* Direct gonadotrophic effect of growth hormone on estradiol production by human granulosa Cells in Vitro. Journal of Endocrinology, v. 126, p. 1-4, 1990.

PETERS, H.; *et al*. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. Clinics in Endocrinology and Metabolism, v. 7, p. 469-485, Nov. 1978.

ROMUALDI, D.; *et al*. Low AMH levels as a marker of reduced ovarian reserve in young women affected by Down's syndrome. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, v. 23, p. 1247-1251, Apr. 2016.

RONCHETTI, M.R.; *et al*. Amenorreia primaria: fluxograma de investigação. Acta Médica. Porto Alegre, v. 34, p. 1-5, 2018.

SELTZER, G.B.; *et al.* A Prospective study of menopause in women with Down´s syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, v. 45, p. 1-7, Feb. 2001.

SODERBERGH, A.; *et al*. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down Syndrome. Acta Pediatric, v. 95, p. 1657-1660, Apr. 2006.

TRICOMI, V.; *et al*. Ovulatory patterns in Down´s syndrome. Am. J. Obst. & Gynec, v. 89, p. 651-656, July. 1964.

VILODRE, L.C.; *et al*. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 51, p. 920-929, Jun. 2007.

WHOTTEN, R.; *et al*. Endocrine manifestations of Down syndrome. Current Opinion in Endocrinoly, Diabetes and Obesity, v. 24, p. 1-6, 2017.

O IMPACTO DA HIPOVITAMINOSE D EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas do Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos- UNIPAC, Juiz de Fora, MG.
[2]Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora- SUPREMA, Juiz de Fora, MG.
[3]Nutricionista, Mestra em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Juiz de Fora- UFJF, Juiz de Fora, MG.
[4]Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Juiz de fora- UFJF, Juiz de Fora, MG.
[5]Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce- UNIVALE, Governador Valadares, MG.
[6]Médica Hematologista da Fundação Hemominas, Juiz de Fora, MG.

AUTORES

THAIS SETTE ESPÓSITO[1]
AMANDA DO CARMO GUSMÃO[2]
ANDRESSA DE ARAUJO RODRIGUES NETO[3]
LAURA KREPK VIEIRA[1]
BRENO VEGGI GODINHO[2]
OLÍVIA FÉRES VARELA[1]
LARA BASTOS SPINELLI PINTO[1]
CECÍLIA BARRA DE OLIVEIRA HESPANHOL[4]
LETICIA FELLET SOARES[2]
ISABELA ARAUJO SCHMIDT[1]
MATHEUS ITABORAI DE CASTRO NOGUERES[5]
DANIELA DE OLIVEIRA WERNECK RODRIGUES[6]

Palavras-chave: *criança; vitamina D; anemia falciforme.*

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é a doença hereditária mais comum no mundo e tem como principais representantes a forma homozigótica (Hb SS) chamada de Anemia Falciforme (AF), a S beta talassemia e a DF tipo SC e SD. Seu curso está associado à produção de uma hemoglobina anômala HbS, resultante da substituição do ácido glutâmico pela valina na posição seis da cadeia B da globina no cromossomo 11 (JESUS *et al.*, 2012). A prevalência no Brasil é alta, cerca de 30.000 indivíduos em todo país, constituindo o distúrbio hereditário monogênico mais prevalente (STYPULKOWSKI *et al.*, 2010; STEINBERG *et al.*, 1999).

A fisiopatologia da DF é desencadeada pela intolerância da HbS à hipóxia, com polimerização e consequente falcização dos eritrócitos. As hemácias tornam-se inflexíveis desencadeando fenômenos vaso-oclusivos e danos teciduais com interações desordenadas entre eritrócitos, células endoteliais, leucócitos e plaquetas (STEINBERG *et al.*, 1999). Os pacientes com DF apresentam comprometimento da resposta humoral pela asplenia, alteração da opsonização e estão predispostos ao maior risco de infecções respiratórias e complicações pulmonares subsequentes, como a Síndrome Torácica Aguda (STA) (SOE *et al.*, 2017).

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2014), a hipovitaminose D é altamente prevalente na população geral, constituindo um problema de saúde pública mundial. Na DF, a deficiência de Vitamina D (VD) é uma carência importante, resultante de um processo multifatorial, associado principalmente ao aumento do catabolismo, melanodermia e ao *déficit* na ingestão de nutrientes (MAEDA *et al.*, 2014).

A vitamina D, também chamada de pró-hormônio, é um micronutriente lipossolúvel que age através da *vitamin D receptor* (VDR) e possui um papel importante como regulador da homeostase de cálcio, do metabolismo ósseo e da formação e reabsorção óssea. O processo de formação da VD se inicia com a 7-Dehydrocholesterol que através da energia térmica e dos raios UV a transforma no colecalciferol, também chamada de vitamina D3. Essa substância é transportada através da DBP e hidroxilada no fígado em 25(OH)D, em seguida é decomposta pelo rim e convertida em 1,25(OH)2D, o calcitriol. Para o adequado controle do pró-hormônio no organismo, a dosagem deve ser realizada a partir dos níveis séricos da 25(OH)D, uma vez que, a forma ativa não fornece informações sobre o conteúdo corporal da VD de forma fidedigna (MAEDA *et al.*, 2014; ALVES *et al.*, 2013; ARLET *et al.*, 2013).

Algumas situações encontradas em pacientes com DF justificam essa carência de vitamina. A redução do apetite e dificuldade de ingestão nutricional é muito recorrente em crianças que, quando apresentam DF, o risco de uma hipovitaminose fica ainda maior (JESUS *et al.*, 2012; STYPULKOWSKI *et al.*, 2010). Outro agravante está associado à cor da pele, gerando maior dificuldade para sintetizar a VD e ainda está a relação da DF com o desenvolvimento da insuficiência renal, retardando o desenvolvimento da fase ativa da vitamina. A VD é menos sintetizada em pessoas que possuem algum tipo de processo inflamatório, o que é comum na DF (WYKES *et al.*, 2014; BUISON *et al.*, 2004).

Estudos recentes indicam que essa vitamina é de fundamental importância no organismo, uma vez que, atua de maneira sistêmica, influenciando no metabolismo ósseo, na imunidade, no tecido adiposo, na cognição e nos sistemas cardiovascular, respiratório e renal. Sugere-se que níveis séricos adequados de VD são capazes de atuar positivamente nas complicações frequentes da DF, o que indica que a suplementação dessa vitamina ou a correção da hipovitaminose D é capaz de exercer efeitos benéficos, principalmente relacionados à nefropatia, asma e dor crônica (SOE *et al.*, 2017; MAEDA *et al.*, 2014).

A análise do impacto da suplementação de VD em crianças com DF é de fundamental importância para a melhoria da qualidade de vida. Devido à escassez de dados na literatura, este presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do impacto da VD em crianças com DF.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de setembro à outubro de 2020, por meio de pesquisas nas bases de dados: *MedLine, SciELO e LILACS*. A busca foi efetuada mediante a consulta ao MeSH. Os descritores utilizados foram: *children; vitamin D; sickle cell*

anemia; supplementation. Desta busca foram encontrados 31 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 10 anos, originalmente em inglês e português, em humanos, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: estudos de revisão, *short communication*, publicações nos demais idiomas, relatos de casos, artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadro e discutidos acerca da prevalência da deficiência de VD em crianças com AF e a suplementação de vitamina D nesta população.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais evidências encontradas na revisão foram dispostas no Quadro 1 e discutidas em temáticas como a prevalência da deficiência de vitamina D, bem como a sua suplementação em crianças com anemia falciforme.

Quadro 1. Descrição dos estudos encontrados.

Autor e ano	Resultados
Wykes *et al.*, (2014)	a) 11 crianças foram tratadas em 15 ocasiões diferentes com 300.000 UI de ergocalciferol neste estudo. O nível médio de 25-OHD aumentou de 6,1 para 27,9 µg/l, medido após uma mediana de 33 dias. Todas as crianças inicialmente tinham deficiência de VD, após o tratamento, 6 (40%) ainda apresentavam níveis deficientes, 3 (20%) foram classificados com insuficiência e 6 (40%) tinham VD suficiente. b) 28 crianças diferentes foram tratadas com colecalciferol oral em altas doses em 64 ocasiões separadas. A dose média foi de 5.234 UI/Kg com um intervalo de 2.105 a 9.722. Os níveis de 25-OHD aumentaram de uma média de 11,3 para 45 µg/l. Após o tratamento, 3 crianças (4,6%) ainda apresentavam níveis deficientes de 25-OHD, 6 (9,3%) tinham insuficiência e 53 (83%) tinham VD suficiente.
Hood *et al.*, (2020)	No geral, 45% dos pacientes eram deficientes em VD e apenas 20% tinham níveis suficientes de VD. Esse número aumentou para 55% quando examinamos apenas os pacientes que não receberam suplementação de VD. Para pacientes suplementados com VD, o número de visitas ao pronto-socorro foi significativamente menor depois que eles alcançaram o intervalo suficiente (≥ 30 ng/ml), p = 0,03.
Adegoke *et al.*, (2017)	IL-2, 6, 8, 12, 17 e 18 foram maiores em crianças com AF do que nos controles (p ≤ 0,001), mas sem variação significativa em IL-11 e 13. Foram observados efeitos positivos significativos do tratamento: pós-suplementação, 25-OHD sérica aumentada em 23,3 ng/ml, p <0,001; as citocinas pró-inflamatórias IL-2, 6, 8, 17 e 18 (p < 0,001) foram reduzidas e as citocinas anti-inflamatórias IL-11 aumentaram, p < 0,001.

Dougherty *et al.*, (2015)	Continuação do Quadro 1. No início do estudo, 95% dos indivíduos com AF e 87% dos controles tinham *status* de VD subótimo. Após 12 semanas de suplementação, ambas as doses de D3 foram seguras e bem toleradas. Nenhum dos grupos atingiu o critério de eficácia a priori de 25 (OH) D ≥ 32 ng/ml em > 80% dos indivíduos (45% no SCD-SS e 63% nos controles). No entanto, para ambos os indivíduos com AF e indivíduos saudáveis, o estado deficiente (< 20 ng/ml) de VD foi eliminado apenas naqueles que receberam 7.000 IU/d. Para indivíduos com SCD-SS, em 12 semanas, houve um aumento significativo (todos P < 0,05) na hemoglobina fetal e redução na contagem de plaquetas (79% no início do estudo vs. 66% em 12 semanas). Houve uma tendência (P = 0,08) de aumento da hemoglobina fetal naqueles que receberam 7.000 UI/d, mas não 4.000 UI/d vitamina D 3.
Martyres *et al.*, (2016)	Quase metade da amostra (42%) tinha múltiplas insuficiências/deficiências de nutrientes e 27% tinha uma única insuficiência/deficiência. A insuficiência/deficiência mais comum foi zinco em 57%, seguido por calcidiol (25 dihidroxivitamina D (25 OHD) (52%). 16% dos pacientes tinham níveis baixos de vitamina B6, enquanto os níveis de folato, calcitriol (1,25 (OHD) e homocisteína eram normais. O aumento do número de deficiências e deficiências de vitaminas foi associado ao aumento da gravidade da doença (P = 0,018). A deficiência de zinco foi significativamente associada a um maior número de crises de dor em casa (P = 0,001) e um aumento da incidência de hospitalizações.
Kaitlyn *et al.*, (2018)	No geral, a concentração média ± DP 25OHD foi 79,1 ± 35,9 nmol/l; a prevalência de deficiência de VD (< 40 nmol/l) e insuficiência (< 75 nmol/l) foi de 17% e 50%, respectivamente. A estação do ano, a concentração de hemoglobina e a atividade de ALP foram significativamente associadas às concentrações séricas de 25OHD em crianças e adolescentes (2 a 19 anos) com DF, após o ajuste para variáveis de confusão e medidas repetidas de indivíduos. As concentrações médias de 25OHD avaliadas durante os meses de julho a setembro foram significativamente maiores (28 (IC 95%: 16 a 40) nmol/l mais altas, P < 0,001), em comparação com janeiro a março. Um aumento de 1 g/l na concentração de hemoglobina foi associado a um aumento de 0,4 (IC 95%: 0,1; 0,8) nmol/l na concentração média de 25OHD no soro (P = 0,01). Um aumento de 1 U / L na atividade de ALP foi associado a um aumento de 0,1 (95% CI: 0,1, 0,2) nmol/l na concentração média de 25OHD no soro sendo (P = 0,03).
Mandese *et al.*, (2019)	A prevalência de alterações metabólicas e complicações endócrinas foram altas: 48 de 52 pacientes apresentam pelo menos uma alteração metabólica e/ou endócrina. Do total de pacientes, 41 (79%), 6 (11,5%) e 1 (1,9%) apresentaram respectivamente uma, duas e três alterações ao mesmo tempo. As condições mais detectadas foram a insuficiência/deficiência de VD (84,7%), a resistência à insulina (11,5%), e em menor grau o GHD (3,8%). Em particular, em 63,5% dos pacientes os níveis de VD estavam entre 10 e 30 ng / ml, enquanto em 21,2% estavam < 10 ng/ml. Foi demonstrado uma relação negativa significativa entre os níveis plasmáticos de VD e a gravidade clínica da doença, representada pelo número de internações/2016 (*Spearman* R = - 0,29 p = 0,040), número médio de dias de internações/2016 (*Spearman* R = - 0,29, p = 0,034) e número médio de internações hospitalares nos últimos 5 anos (*Spearman* R = - 0,36, p = 0,009).
Al Jama *et al.*, (2018)	Embora as mulheres com AF tivessem níveis médios de 25 (OH) D ligeiramente maiores em comparação com os homens, a diferença não foi estatisticamente significativa (P = 0,106). Pacientes com AF sem crise constituíram a maioria da população total do estudo (n = 493, 73,6%) e da população avaliável. Para toda a população, o nível médio de 25 (OH) D foi estatisticamente significativamente maior em pacientes com AF com crise (10,1 [8,6] ng/ml) versus pacientes com AF sem crise (15,7 [18,2] ng/ml) (P < 0,001). A maioria dos pacientes avaliados (82%) tinha 25 (OH) D abaixo do ideal. Uma grande proporção desses (67%) também

	eram deficientes em VD (< 20 ng/ml). Pacientes com AF em estado estacionário (ou seja, sem crise) tinham níveis mais elevados de 25 (OH) D, especialmente os idosos (> 65 anos) e a diferença entre os grupos de idade foi estatisticamente significativa (P <0,001)

A qualidade e a expectativa de vida dos pacientes com doença falciforme tem aumentado nas últimas décadas, devido ao diagnóstico precoce e melhor política de atendimento e cuidado com a saúde. Um estudo de coorte realizado por Mandese *et al*., (2019), demostrou uma alta prevalência de alterações metabólicas e endocrinológicas em pacientes com DF, sendo a deficiência de vitamina D a mais comum, seguida da resistência insulínica. Também foi evidenciado que crianças com DF tiveram o crescimento de um ou mais índices antropométricos de forma insuficiente quando comparadas às crianças saudáveis na mesma faixa etária[16]. Segundo Oliveira *et al*., (2015), há deficiência de VD quando a concentração sérica de 25- hidroxivitamina D é inferior a 11 ng/mL[18].

A partir do estudo feito por Hood *et al.*, (2020), pode-se afirmar que pacientes com DF tem deficiência significativa de VD. De acordo com Adegoke, os pacientes pediátricos com DF que receberam suplementação de VD na quantidade suficiente realizaram menos visitas à emergência por motivo de dor. Tal dado foi associado a níveis séricos mais elevados de 25-ODH (>30 ng/ml)[11]. A deficiência de VD pode agravar o processo da doença e aumentar o risco de complicações devido a alteração dos processos neurais e imunológicos que contribuem para a dor. Jackson *et al*., (2014), relataram que o tratamento da deficiência de VD determinou melhora dos sintomas de dor e reduziu o uso de medicamentos em indivíduos com dor crônica.

Wykes *et al*., (2014), concluíram que algumas explicações para hipovitaminose D em crianças com AF são: latitude (regiões de pouca luz solar forte), melanodermia e ingestão alimentar deficiente, já que na DF as necessidades nutricionais são maiores. É possível também que uma nefropatia relacionada a AF possa ter prejudicado a metabolização da VD, apesar de não ter sido evidenciado insuficiência renal crônica nas população pediátrica estudada com AF. Em crianças com AF é prescrito rotineiramente suplementação de VD quando os níveis séricos estão inferiores à < 20 ngml. A recomendação atual do *British National Formulary* (2020) para crianças é a reposição oral diária por 8 semanas na deficiência sintomática de VD. Tanto o colecalciferol oral em altas doses quanto ergocalciferol intramuscular resultaram em aumentos significativos nos níveis de 25-OHD, medido 30 dias depois. Não houve diferença significa entre via oral e parenteral, entretanto, quando as doses foram ajustadas para o peso do paciente, o colecalciferol oral resultou em um incremento duas a três vezes maior em 25-ODH do que o ergocalciferol intramuscular. É importante ressaltar, segundo Hood et al., que não foi descrito efeitos colaterais significativos.

De acordo com Jackson *et al*., (2012), há uma associação entre osteomalácia lombossacra e femoral e o aumento da fragilidade óssea. Portanto, uma triagem precoce para VD é necessária para prevenir complicações minerais ósseas. Foi descrito uma correlação entre VD e a função pulmonar. A deficiência grave de VD (menor ou igual a 10 ng/ml) foi um preditor para a menor volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1). Como a asma é uma comorbidade comum na AF, esse achado destaca a importância da VD e sua suplementação precoce.

Segundo Adegoke *et al*., (2017), crianças com AF com 25-OHD sérico abaixo do desejável tem níveis significativamente mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, 8 e 18) e níveis

mais baixos de citocinas anti-inflamatórias (IL-11) do que aquelas com níveis normais de soro 25-OHD. A citocina pró-inflamatória IL-8 teve correlação inversa com os níveis séricos de 25-OHD. Essas relações apoiam as propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras da VD. Além de seus efeitos na saúde óssea e na prevenção de doenças respiratórias e hemólise, este estudo acrescenta evidências crescentes sobre os efeitos preventivos da VD no sistema imunológico disfuncional. A VD regula a produção de substâncias inflamatórias, citocinas e inibe a proliferação de células pró-inflamatórias; os dois principais mecanismos envolvidos na patogênese da inflamação.

Adekoge *et al*., (2017), descobriram que a presença de pró-inflamatórios citocinas IL-6 e TNF-α limitam a ação anti-inflamatória da VD. Evidências emergentes de estudos clínicos mostram que níveis abaixo do desejável de VD, especialmente a deficiência de vitamina D, estão associados a várias condições inflamatórias como: asma, doenças cardiovasculares (doença arterial coronariana, dislipidemia, hipertensão arterial), diabetes *mellitus* tipo 2, doença inflamatória intestinal, doença renal crônica, de próstata e problemas de mama, esclerose múltipla e fígado gorduroso não alcoólico.

CONCLUSÃO

A hipovitaminose D em pacientes com DF é de alta prevalência e as consequências desse quadro são de extrema relevância clínica. Algumas possíveis causas para a diminuição dos índices de VD em pacientes durante a crise foram levantadas, no entanto, é necessário um maior número de pesquisas, ensaios clínicos para elucidá-las e definir o nível ótimo de VD nesta população.

Este estudo demonstrou a importância do acompanhamento nutricional, dos níveis antropométricos e endocrinológico na DF. O tratamento da deficiência de VD deve ser instituído, junto com uma dose de manutenção diária, assim que os níveis de VD estejam ideais na circulação sanguínea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGOKE, A.S.; *et al.* Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in paediatric sickle cell disease. Cytokine, v. 96, n. 5, p. 87-93, Aug. 2017.

ALJAMA, A.; *et al*. Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. Ann Saudi Med, v. 38, n. 2, p. 130-136, Apr. 2018.

ALVES, MA.; *et al.* Vitamina D–importância da avaliação laboratorial, Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 8, n. 1,p. 32-39, 2013.
ARLET, J.B.; *et al.* Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. Bone, v. 52, n. 1, p. 206-211, Jan. 2013.

BUISON, A.M.; *et al.* Low vitamin D status in children with sickle cell disease. J Pediatr, v. 145, n. 33, p. 622-627, Nov. 2004.

DOUGHERTY, K.A.; *et al.* Vitamin D3 supplementation in children and young adults with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol, v. 37, n. 5. p. 308-315, July. 2015.

HOOD, A.M.; et al. Vitamin D supplementation and pain-related emergency department visits in children with sickle cell disease. Complementary Therapies in Medicine, v. 49, n. 59, p. 1-12, Marc. 2020.

JACKSON, T.C; *et al.* Vitamin D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. Pediatr Hematol Oncol. V. 29, n. 3, p. 261-266, Apr. 2012.

JESUS, J.A. Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento. 1ª ed. Brasília: Editora MS, 2012. p. 64.

MAEDA, S.S. *et al* . Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.

MANDESE, V.; *et al.* Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with sickle cell disease: an Italian cohort study. BMC Pediatr, v. 19, n. 1, p. 56, Feb. 2019.

MARTYRES, D.J.; *et al.* Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity. Pediatr Blood Cancer, v. 63, n. 3, p. 1060-1064, Feb. 2016.

OLIVEIRA, J.F; *et al.* Vitamin D in children and adolescents with sickle cell disease: an integrative review. Rev Paul Pediatr, v. 33, n. 3, p. 349–354, July./Sept. 2015.

SAMSON, K.L.I.; *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency varies widely by season in canadian children and adolescents with sickle cell disease. J Clin Med, v. 7, n. 2, p. 14, Jan. 2018.

SHAMS, T.; *et al*. Effect of prophylactic vitamin D on anesthetic outcome in children with sickle cell disease. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, v. 30, n. 1, p. 20-24, Jan. 2014.

SOE, H.H.K.; *et al.* Vitamin D supplementation for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev, v.1, n. 1, p 3, Jan. 2017.

STEINBERG, M.H. Management of sickle cell disease. N Engl J Med, v. 340, n. 2, p. 1021-1030, Apr. 1999.

STYPULKOWSKI, J.B.; MANFREDINI, V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo; v. 32, n. 1, p. 56-62, Feb. 2010.

WYKES, C.; *et al.* Vitamin D deficiency and its correction in children with sickle cell anaemia. Ann Hematol, v. 93, n. 12, p. 2051-2056, Dec. 2014.

IMPACTOS DO CORTISOL NA IMUNODEPRESSÃO EM PACIENTES COM ESTRESSE CRÔNICO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico(a) do Curso de Medicina do Centro Universitário Redentor.
[2]Acadêmica de Medicina da Universidade de Vila Velha.
[3]Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina Cidade de São Paulo.

AUTORES

CARLA GOMES DA SILVA LACERDA[1]
FELIPE TERRA DE MARTIN GALITO[1]
HIGOR FONTANA NICOLI[1]
LEANDRO PETRONETTO LOUREIRO[1]
PEDRO FLÁVIO ANTUNES GALLO PINHEIRO[1]
PEDRO TERRA DE MARTIN GALITO[1]
RAMON MACHADO AVELAR[1]
EDUARDA MARIA CETTO MEIRA[2]
VINICIOS TEXEIRA DE CARVALHO SOARES[3]

Palavras-chave: *estresse; cortisol; imunodepressão.*

INTRODUÇÃO

O estresse pode ser caracterizado como uma reação natural de alerta do organismo em momentos de perigo ou ameaça, produzindo ou não, a liberação de hormônios como adrenalina, noradrenalina e cortisol (SOUSA *et al*, 2015). Segundo Paglianore e Sforcin (2009), o estresse é um conjunto de reações orgânicas e psíquicas de adaptações que o organismo emite quando é exposto a qualquer estímulo que excite, irrite, amedronte ou faça muito feliz. Um dos primeiros cientistas a demonstrar cientificamente a relação do estresse com o enfraquecimento imunológico foi o microbiólogo francês Louis Pasteur (1822- 1895) que, no final do século 19, observou que galinhas expostas a condições estressantes eram mais suscetíveis às infecções bacterianas do que galinhas não estressadas. Desde então, o estresse é correlacionado à inúmeras patologias humanas (BAUER, 2002).

Esse sistema de defesa se desenvolveu como uma forma do organismo se proteger e criar alternativas em situações de conflito, principalmente contra outras espécies. Hoje, no entanto, além dos agentes estressores presentes na natureza, como alterações climáticas, agentes físicos, químicos e biológicos, há também os fatores psicológicos e emocionais, como ansiedade, depressão e pânico, cada vez mais presentes na vida moderna (PAGLIANORE; SFORCIN, 2009), sendo essa “nova forma de estresse” também ocasionada pela evolução do indivíduo como sociedade e pela constante necessidade de produção, em especial nos grandes centros. Desta forma, o avanço tecnológico, o

aumento da competitividade, da pressão de consumo, a ameaça de perda do emprego e outras dificuldades do cotidiano, torna cada vez mais estressante a vida dos trabalhadores (IIDA, 1995).

O objetivo deste estudo foi trazer achados recentes sobre o mecanismo do estresse nas plenas capacidades imunológicas, além de apresentar os dirigentes pelas causas e o que resulta o cortisol na depressão imunológica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 90% da população mundial sofre com o estresse e, segundo a *International Stress Management Association (*ISMA), 70% dos brasileiros sofrem com o estresse no trabalho, sendo 30% em níveis elevados (FERNANDES, 2021). Devido às descargas hormonais decorrentes do desequilíbrio emocional de um indivíduo portador do estresse por um tempo prolongado, é de se esperar uma desregulação fisiológica dos mecanismos de defesa, especialmente os desequilíbrios causados pelos elevados índices de cortisol no organismo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: *PubMed, Springer Link*, Universidade de Uberaba, OMS e em alguns livros de referência no assunto. Foram utilizados os descritores: estresse; cortisol; imunodepressão. Desta busca foram encontrados 43 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1995 a 2021, que abordavam as temáticas acerca do estresse, imunologia e suas correlações; estudos do tipo revisão bibliográfica baseados no método de metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa, a fim de extrair os conhecimentos essenciais e de maior relevância com propósito de fornecer maior elucidação e entendimento acerca do tema estudado. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: aspectos clínicos do cortisol em excesso e prevenção e tratamento no dia a dia. A âncora teórica utilizada para as discussões foram os livros: “Tratado de Fisiologia Médica de Guyton (2013) e a “Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia” (2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar dos efeitos benéficos do cortisol durante situações de luta ou fuga, como a gliconeogênese, o efeito anti-inflamatório e o aumento da frequência cardíaca fazem com que a liberação excessiva deste glicocorticoide diariamente provoque efeitos negativos nas células imunológicas (GUYTON; HALL, 2013). Isso acontece, em parte, devido a sua característica lipossolúvel, que permite a entrada deste hormônio nas células de forma facilitada possibilitando sua reação com o complexo proteico NF-kb, por meio de receptores específicos. O NF-kb é um fator

de transcrição encontrado em quase todos os tipos de células animais e possui papel fundamental na transcrição de genes envolvidos na regulação da resposta imunitária (AVELAR *et al.*, 2002).

O hormônio cortisol, em níveis elevados em curto prazo pode modular a resposta inflamatória de macrófagos ao serem estimulados por lipopolissacarídeos (principal componente da membrana externa de bactérias), através das vias NF-kb e MAPK. Essa inibição imunológica é feita por meio da degradação de IκBα e fosforilação de NF-κB p65 (ARAGÃO-FILHO *et al.*, 2009).

O cortisol também inviabiliza a fosforilação de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK). Em suma, esse hormônio é capaz de suprimir a produção de prostaglandina E2 (PGE-2) e diminuir a expressão do gene da ciclooxigenase-2 (COX-2) de acordo com a dose. Assim, sabendo que tanto a PGE-2 quanto a COX-2 estão envolvidas em processos inflamatórios teciduais, o cortisol pode ser benéfico em curto prazo, pois é capaz de atenuar a inflamação com a inibição dessas substâncias (DONG *et al.*, 2018). No entanto, o consumo fisiológico do cortisol em situações crônicas pode causar uma debilidade perigosa aos indivíduos. Isso porque este hormônio atua também reduzindo a atuação da interleucina 2 (IL-2), que tem como principal função a expansão clonal e indução da maturação de linfócitos B e de células T. Ademais, os glicocorticoides, como o cortisol, podem regular citocinas por meio de sinalização, interagindo com o fator de transcrição STAT-3, que é um fator-chave envolvido na ação biológica da interleucina 6 (ALVES; PALERMO-NETO, 2007). De modo que, os glicocorticoides podem alterar a atividade inflamatória desta citocina e, por consequência, comprometer a resposta imune aguda, a indução da diferenciação de células B ativas em plasmócitos e células T CD4+ imaturas em efetoras. Desse modo, por meio da inibição de IL-1, IL-2, IL-6 e IFN-γ, os glicocorticoides contribuem para a diminuição, de forma grave e alarmante, da proliferação e maturação de linfócitos, fundamentais para a saúde imunológica do indivíduo (HISBELLO, 2018).

Aspectos clínicos do cortisol em excesso

Os glicocorticoides são derivados do colesterol e produzidos na zona fasciculada da suprarrenal, sendo controlados através da ação direta do eixo hipotálamo-hipófise. O excesso de cortisol no organismo por períodos prolongados pode resultar em adversidades clínicas como o aumento da circunferência abdominal e inchaço, devido a retenção de líquidos e redistribuição de gordura corporal (Figura 1). Causa também o aumento da glicemia sérica devido ao estímulo hepático que resulta em desequilíbrio nos processos de controle glicêmico, como por exemplo, os mecanismos de gliconeogênese e glicogenólise (BEZERRA, 2020).

O cortisol também estimula a alta produção de gordura pelo fígado e aumento nos níveis de LDL na circulação sanguínea. Outro efeito adverso causado pelo aumento dos glicocorticoides é a diminuição da absorção de cálcio pelos ossos que, em casos mais extremos pode resultar no surgimento da osteoporose. Os corticoides também possuem interferência direta em alguns mecanismos cerebrais e podem acarretar aumento da liberação de adrenalina que se manifesta na forma de irritação e agressividade por parte do indivíduo. Outras consequências dessa disfunção metabólica incluem: degradação de massa magra devido ao aumento da proteólise, hipertensão como resultado do acúmulo de sódio e líquidos, comprometimento das células de defesa do

organismo e a inibição do processo inflamatório, aumento dos níveis de hormônios masculinos e alterações nos hormônios femininos, o que pode causar sinais indesejáveis nas mulheres, como pêlos em excesso, engrossamento da voz, queda de cabelo, alterações do ciclo menstrual e dificuldade para engravidar. Além disso, pode ocorrer aumento de feridas, fragilidade e manchas na pele devido à diminuição dos níveis de colágeno e redução dos efeitos de cicatrização do corpo (BEZERRA, 2020).

Figura 1. Imagem física ilustrada de possível paciente com cortisol elevado.

Fonte: Bezerra (2020).

Prevenção e tratamento no dia a dia

Um dos possíveis tratamentos para redução do estresse é a prática de atividade física que é capaz de modular uma série de reações orgânicas no corpo do indivíduo. É importante ressaltar, no entanto, que se faz necessário respeitar alguns princípios como: volume, intensidade e duração da atividade. Variáveis essas que determinarão o desenvolvimento de benefícios ou malefícios diante dos exercícios propostos. No caso de uma prática de exercícios exagerada, somando cargas elevadas ou longos treinamentos de forma contínua, pode-se desenvolver "*overtraining*", que induz a inflamação sistêmica e o aumento da concentração sanguínea de citocinas capazes de modular o aumento da concentração de cortisol sérico (BUENO; GOUVEA, 2011).

Assim, respeitando os limites do treinamento, é percebido uma melhora no quadro porque o cortisol circulante liga-se às proteínas plasmáticas (como a globulina ligante de cortisol), onde seus efeitos são mediados por sua forma livre. O exercício físico em si também é responsável pela liberação de cortisol no organismo, no entanto, de forma quase paradoxal, os efeitos desse cortisol são diminuídos pelo fato dos exercícios serem capazes de estimular mecanismos (ainda não muito esclarecidos) de sensibilização celular, tornando-as mais “resistentes” aos efeitos deletérios desse hormônio. Vale lembrar que, a enzima 11-βhidroxiesteroide desidrogenase (11β-HSD) é capaz de catalisar a interconversão da forma ativa para a forma inativa do cortisol, responsável pela

modulação do cortisol em tecidos periféricos. Assim, parece que os efeitos do cortisol são determinados pela atividade enzimática e depende pouco do aumento de cortisol circulante. Em outras palavras, o exercício físico regular e orientado possui a capacidade de regular a sensibilidade e, de certa forma, a tolerância dos tecidos aos danos causados pelo cortisol crônico por meio da atividade enzimática. Como resultado, o corpo reage com menos intensidade ao estresse diário, o que traz efeitos benéficos para a saúde física e mental, protegendo o indivíduo das consequências do estresse crônico e doenças relacionadas à tensão (BUENO; GOUVEA, 2011).

Outro ponto fundamental é que a aceleração do cotidiano no mundo moderno, como dito anteriormente, interfere nos hábitos de vida da população, com longas jornadas de trabalho, espaçando o tempo entre as refeições e na forma de se alimentar, onde se busca uma refeição mais fácil e rápida de preparo, tornando-os suscetíveis a uma dieta calórica e sem nutrientes. Assim, cuidar da alimentação também é uma forma de tratar o estresse, pois a privação alimentar acima de 3 horas promove um aumento das taxas de cortisol. Além de fazer um ajuste metabólico na proporção de macro e micronutrientes na dieta de carboidratos e proteínas, vitamina C e vitaminas B, a fim de modular do eixo hipotálamo-glândula pituitária-adrenal, adequando a produção de hormônios e neurotransmissores capazes de influenciar na diminuição dos sintomas de estresse (MORYAMA; MENDES, 2016).

CONCLUSÃO

Encontram-se na literatura vários estudos relacionados ao consumo prolongado de glicocorticoides e, em especial, o cortisol. Assim, após uma análise minuciosa, podemos concluir que o cortisol é um hormônio imprescindível para o bom funcionamento do organismo e para a garantia da sobrevivência da espécie. No entanto, o ditado “a diferença entre o remédio e o veneno é a dose” faz-se verdadeiro quando o relacionamos com o cortisol.

Visto que, o consumo metabólico prolongado pode suprimir severamente as condições imunológicas do indivíduo, colocando em risco, principalmente, a capacidade inflamatória, a maturação de células T e a diferenciação de células B na remoção de restos celulares, na cicatrização e reorganização de áreas inflamadas e no desenvolvimento pleno da imunidade adaptativa. Por fim, exercícios físicos regulares e orientados e uma dieta balanceada são capazes de atenuar os impactos do cortisol no organismo humano e garantir uma melhor qualidade de vida ao indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, G.J., PALERMO-NETO, J. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. Revista Brasileira Psiquiátrica, v. 29, n. 4, p. 363-369, dez. de 2007.

ARAGÃO-FILHO, W.C.; *et al*. Papel do fator nuclear kappa B (NF-κB) na expressão do gene NCF1 em leucócitos de indivíduos normais, e pacientes com doença granulomatosa crônica, displasia ectodérmica anidrótica, ou com defeitos no eixo IL-12/23-IFN-γ. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 32, n. 2, p. 49, mar. de 2009.

AVELAR, M.C.V.; *et al*. O fator de transcrição NF-kB nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 22, n. 3, p. 26-30, dez. de 2018.

BAUER, M.E. Estresse: como ele abala as defesas do organismo. Ciência Hoje, Medicina, v. 30, n. 179, p. 1, jan. 2002.

BEZERRA, C. Cortisol alto: o que pode ser, sintomas e como baixar. Tua Saúde, 2020. Disponível em: https://www.tuasaude.com/cortisol-alto/. Acesso em: 06 de fevereiro de 2021.

BUENO, J. R.; GOUVEA, C.M.C.P. Cortisol and exercise: effects, secretion and metabolism. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, v. 5, n. 29, p. 435-446. 2011.

DONG, J.; *et al*. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated cells via the NF-κB and MAPK pathways. BMC Veterinary Research, v. 14, n. 1, p. 30, Jan. 2018.

FERNANDES, P. Estresse atinge 90% da população mundial. 2016. Disponível em: http://www.unicap.br/oberro/viveremsociedade/v2/index.php/2016/10/12/estresse-atinge-90-da-populacao-mundial/#:~:text=De%20acordo%20com%20uma%20pesquisa,defesa%20natural%20do%20nosso%20organismo. Acesso em: 03 de fev. de 2021.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed. 2013. p. 2671- 2673.

HISBELLO, S.C - Corticoterapia, Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - Rio de Janeiro, RJ; 2018. Disponível em <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=942>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2021.

IIDA, I. “Stress” no trabalho. *In*: IIDA, I. Ergonomia: projeto e produção. São Paulo. Editora Edgar Blucher, 1995, p. 304-309.

MORYAMA, N.; MENDES, N. G. A Dieta na Modulação do Estresse. Simpósio júnior de iniciação científica, Londrina, p. 23-25, out. de 2016.

PAGLIANORE, A.C.; SFORCIN, J.M. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. Biosaúde, v. 11, p. 57-90, jun. de 2009.

SOUSA, M.B.C. *et al*. Stress response: I. Homestasis and allostasis theory. Estudos de Psicologia. Natal, v. 20, n. 1, p. 2-11, mar. de 2015.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS E ENDÓCRINAS RELACIONADAS À INFECÇÃO PELO HIV, AIDS E AO USO DE ANTIRRETROVIRAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FILIAÇÃO

[1]Discente do Curso de Medicina na Universidade de Fortaleza, Fortaleza/ CE.
[2]Docente do Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza, Fortaleza/CE.
[3]Mestre em Saúde Coletiva, Universidade de Fortaleza, Fortaleza/CE.

AUTORES

EUGÊNIA MIRZA DE QUEIROZ FERREIRA BARBOZA DA SILVEIRA[1]*
IRIS LOPES VERAS[1]
ANA BEATRIZ DE ALEXANDRIA LEAL VASCONCELOS[1]
MÁRCIA GOMES MARINHEIRO COELHO[2]
FERNANDA PIMENTEL DE OLIVEIRA[3]

Palavras-chave: *síndrome de imunodeficiência adquirida; sistema endócrino-metabólico; terapia antirretroviral.*

INTRODUÇÃO

Os registros pioneiros de AIDS são de homossexuais masculinos, datados em 1981, nos Estados Unidos. Posteriormente, ocorreram relatos de pacientes com histórico de transfusão sanguínea e uso de drogas injetáveis, bebês nascidos de mães doentes, hemofílicos e indivíduos com parceiros sexuais infectados. Somente em 1983, o pesquisador Luc Montagnier do Instituto Pasteur, na França descobriu que a AIDS era causada por retrovírus, por meio de um estudo de caso que avaliou os linfonodos de dois pacientes, um com linfadenopatia persistente e outro com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Isolou um vírus com atividade de transcriptase reversa, de forma que o descobrimento do estado de portador se deu pelo isolamento do mesmo agente em pacientes assintomáticos. Inicialmente, o antígeno foi denominado de LAV (*Lymphadenopathy associated virus)*, posteriormente de ARV (*AIDS associated retrovirus*) e, somente em 1986, o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), nomeou-o de HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana tipo 1). Ademais, no mesmo ano foi descoberto o HIV-2 (vírus da imunodeficiência humana tipo 2) em dois pacientes na África Ocidental (VERONESI, 2015; NUNN *et al*., 2009).

No Brasil, o primeiro caso da doença foi detectado no estado de São Paulo, no ano de 1982 em um paciente jovem, homossexual masculino, apresentando febre, perda de peso acentuada, além de diagnóstico pré-estabelecido de tuberculose. Nesse cenário, é válido destacar a atuação do

Hospital Emilio Ribas, localizado na cidade de São Paulo que foi o primeiro a ter um departamento exclusivo, chamado Centro de AIDS, para fornecer apoio psicológico aos profissionais da saúde que lidavam com os doentes acometidos pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, de forma que atualmente esse Centro ainda é reconhecido como referência em infectologia (CEZAR; DRAGANOV, 2014; MONTEIRO *et al*., 2009).

Acresça-se que a AIDS e a infecção pelo HIV compõem a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (Portaria de Consolidação n° 4, de 28 de setembro de 2017), sendo imprescindível ressaltar que a AIDS é de notificação compulsória desde 1986. No entanto, a obrigatoriedade de notificar a infecção pelo HIV foi implantada somente em 2014. Nessa perspectiva, o cenário epidemiológico brasileiro, desde a década de 1980 até junho de 2020, apresentou 1.011.617 casos de AIDS, concentrados 51% na região Sudeste, 19,9% no Sul, 16,2% no Nordeste, 6,7% no Norte e 6,2% no Centro-Oeste (BRASIL, 2020)

Observa-se que a maior quantidade de casos de AIDS acomete indivíduos entre 25 e 39 anos de idade, sendo 52,1% do sexo masculino considerando a parcela populacional acompanhada desde 1980 até junho de 2020. Sob essa perspectiva, no ano de 2019 a taxa de detecção da doença entre homens foi de 25,2 casos/100 mil habitantes, enquanto nas mulheres 10,5 casos/100 mil habitantes. A quantidade de óbitos apresentando o HIV/AIDS como causa base no período da década de 1980 até 31 de dezembro de 2019 foi de 349.784 (BRASIL, 2020).

O Brasil, ao considerar a organização e a conscientização social, além da possibilidade de acesso às drogas terapêuticas, detém políticas de enfrentamento à AIDS bastante significativas (DE SOUZA *et al*., 2012). A nível federal, em 1991 foi iniciada a aquisição e a distribuição gratuita à população do medicamento zidovudina (AZT). A partir de 1993 surgem novas drogas para abordagem desta síndrome e o Brasil passou a produzir o coquetel para tratamento, o qual é composto inicialmente por combinações de três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease reforçado com ritonavir (IP/r), além de assegurar o direito ao recebimento de medicação de forma gratuita (BARBOSA, 2016; MONTEIRO *et al*., 2009; BRASIL, 2008).

No entanto, ainda que no Brasil o acesso ao tratamento seja gratuito, grande parcela dos doentes apresentam quadros graves de AIDS devido ao diagnóstico tardio, propiciando o surgimento de distúrbios endócrinos e complicações metabólicas, principalmente associados ao envelhecimento e efeitos dos antirretrovirais (CLAPAUCH, 2012).

Nesse contexto, as principais comorbidades relacionadas à infecção pelo HIV que afetam os sistemas metabólico e endócrino dos indivíduos, ainda que seja utilizada a TARV, são a lipodistrofia e as alterações que ocorrem no metabolismo da glicose, como resistência à insulina e diabetes melito (SILVA *et al*., 2016; VILAR, 2016; CLAPAUCH, 2012).

Particularmente a lipodistrofia, que inclui a lipoatrofia que acomete até 50% dos portadores de HIV (caracterizada pela perda de tecido adiposo subcutâneo em face, membros e nádegas) é a variação antropométrica mais recorrente em pacientes submetidos à TARV. A lipo-hipertrofia

consiste no depósito anormal de tecido adiposo em pacientes com boa evolução submetidos à TARV (nas regiões intra-abdominal e dorsocervical), a qual é conhecida como Giba. Vale destacar que, na região intra-abdominal há protrusão dos órgãos, aumento de circunferência abdominal, flatulências e desconforto. Ademais, a lipo-hipertrofia é relacionada, principalmente, com a resistência à insulina, risco elevado de esteatose hepática e diabetes melito tipo 2 (VILAR, 2016).

É importante destacar que as alterações do metabolismo da glicose, sobretudo a resistência insulínica com consequente desenvolvimento do diabetes *mellitus* são frequentemente observadas em indivíduos infectados pelo HIV. Tais alterações relacionam-se tanto com os efeitos do próprio vírus, quanto com os meios de tratamento, sendo os inibidores de protease os principais causadores. Vale destacar a existência de diversos fatores de risco que, associados à infecção pelo HIV ou individualmente, contribuem para o surgimento dessas comorbidades (NOUBISSI *et al*., 2018).

De fato, essas alterações endócrino-metabólicas podem afetar a saúde mental e a autoestima do paciente, por reforçar o *status* estigmatizante da enfermidade e, por isso, comprometer a adesão à TARV por parte de usuários. Sob essas circunstâncias, o objetivo deste estudo foi o de realizar uma revisão bibliográfica acerca das alterações nos sistemas endócrino e metabólico de indivíduos acometidos pelo vírus HIV, AIDS e sob uso de medicamentos antirretrovirais, detalhando as consequências para o paciente.

MÉTODO

O presente capítulo foi produzido a partir de uma revisão de literatura sobre as alterações metabólicas e endócrinas relacionadas à infecção pelo HIV, à AIDS e ao uso de antirretrovirais, realizada no decorrer do mês de janeiro de 2021. Esta revisão é fundamentada em artigos científicos e livros, nos idiomas português e inglês, indexados nas bases de dados *PubMed* e *Lectio* e na biblioteca eletrônica *SciELO*, publicados no período de 2008 a 2020.

Foram utilizadas as palavras-chaves: síndrome de imunodeficiência adquirida; sistema endócrino-metabólico; terapia antirretroviral, resultando em 17 fontes bibliográficas. Como critérios de exclusão foram consideradas as datas de publicação, os idiomas usados e a relevância para este tema. As fontes escolhidas contextualizam adequadamente o assunto abordado, sobretudo ao correlacionar com as alterações endocrinológicas e imunológicas existentes.

Os artigos selecionados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma discursiva apresentando sobre lipodistrofia, lipoatrofia, lipo-hipertrofia, resistência insulínica e diabetes *mellitus*. Posteriormente discutidos a partir dos critérios que abordavam o quadro clínico, fisiopatologia e consequências ao paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os distúrbios antropométricos que ocorrem em portadores do vírus HIV são classificados como termo lipodistrofia, o qual inclui a lipoatrofia e lipo-hipertrofia, ambas tem os mesmos fatores

de risco como: envelhecimento, sexo masculino e quadro clínico de AIDS avançado. Essas alterações, em conjunto com a chamada *frailty*, a qual consiste em acentuada perda de massa muscular, fraqueza e exaustão, estão relacionadas com o processo inflamatório crônico ligado à infecção viral (CASSENOTE, 2017; CLAPAUCH, 2012).

Nesse contexto, a lipoatrofia é considerada a alteração antropométrica mais recorrente em pacientes submetidos à TARV, sendo caracterizada por diminuição significativa de adipócitos subcutâneos, iniciando na região malar, expondo o sulco local que colabora com o surgimento de aparência envelhecida que é marca estigmatizante da doença. Posteriormente, essa redução ocorre nas nádegas, membros superiores e inferiores, os quais adquirem proeminência venosa (HALDANE *et al*., 2017; VILAR, 2016; CLAPAUCH, 2012).

O fator de risco primordial para ocorrência de lipoatrofia é o uso de medicamentos inibidores de transcriptase reversa análogos de núcleosídeos (ITRN), como a zidovudina (AZT). De forma que, a etiologia deve-se a disfunção mitocondrial dos adipócitos e posterior apoptose, fibrose, aumento do nível das citocinas inflamatórias, infiltração nos macrófagos, pleomorfismo dos adipócitos e perda da arquitetura tecidual devido inibição da enzima gama-DNA-polimerase e depleção do DNA mitocondrial. Essas alterações moleculares mitocondriais tornam-se passíveis de detecção em quatro semanas da utilização da TARV. Sob essa óptica, o tratamento é feito através da substituição do AZT por ITRN's de segunda geração, como abacavir e tenofovir (TDF), além da realização de preenchimento facial com metacrilato, produto mais utilizado no Brasil com esta finalidade, por apresentar resultados estéticos satisfatórios e baixo custo (CLAPAUCH 2012; VERONESI, 2015).

Já a lipo-hipertrofia consiste em acúmulo anormal de gordura em pacientes submetidos ao tratamento de bom desempenho com a TARV, havendo depósito de tecido adiposo, primordialmente, na região intra-abdominal e dorso-cervical (Giba de búfalo). As avaliações realizadas com exames de ressonância magnética concluíram que na região abdominal ocorre perda de adipócitos subcutâneos com acúmulo de gordura no retroperitônio, mesentério e na região dorso cervical há hipertrofia de tecido adiposo subcutâneo, semelhante ao quadro clínico da Síndrome de Cushing. Contudo, sem ligação com o níveis de cortisol sérico, no entanto, esse acúmulo de gordura de forma ectópica ocasiona efeitos metabólicos prejudiciais como a resistência à insulina. É conveniente salientar que, a etiologia dessa afecção não está completamente esclarecida, por isso, as condutas mais recomendadas para prevenção e tratamento incluem exercícios físicos e implementação de hábitos alimentares saudáveis balanceados (CLAPAUCH, 2012; BRASIL, 2020).

Os sintomas mais associados a essas alterações metabólicas que compõem o quadro de lipodistrofia mista grave são: distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, anormalidades no sono, dores lombares, ginecomastia e, ainda, quadros de ansiedade, depressão e baixa autoestima. Impactando de forma muito negativa a adesão ao tratamento com a TARV, pois ocorre adesão 95% maior ao uso dos medicamentos em indivíduos sem lipodistrofia. A título de ilustração, 67% dos pacientes infectados pelo HIV trocariam um ano de vida conseguido com a ação da TARV pelo não

desenvolvimento de lipodistrofia, já que cada seis meses do uso dos medicamentos estão associados com 45% de aumento de risco de lipodistrofia (BARBOSA, 2016; VERONESI, 2015).

Alterações do metabolismo da glicose, frequentemente acompanhadas de alterações lipídicas, são bastante comuns em indivíduos portadores de HIV, principalmente após a introdução dos inibidores de protease (IP) no tratamento. De acordo com o que foi citado por Salomão (2017), ocorre um aumento de quatro vezes na prevalência de diabetes mellitus (DM) tipo 2 em pacientes infectados, sobretudo homens HIV-positivos que receberam TARV (CLAPAUCH, 2016).

Ainda em pacientes infectados pelo HIV, a prevalência de resistência insulínica chegou a 47%, enquanto nos demais indivíduos, a incidência é de aproximadamente 5%. As alterações mencionadas também ocorrem em pacientes infectados pelo HIV que nunca receberam TARV. Ainda que, atualmente as pesquisas apresentadas não contenham a explicação completa sobre a fisiopatologia, acredita-se que isso ocorra devido às repercussões pró-inflamatórias do vírus (CASSENOTE, 2017).

Ao considerar os desafios na elucidação dos fatores envolvidos nas alterações da homeostase da glicose foram elaboradas três hipóteses não excludentes, como é o caso da inibição da diferenciação do pré-adipócito. Fomentado por estudos que relacionam adiponectina e ácidos graxos livres com a resistência insulínica (RI) nos pacientes infectados por HIV. Visto que, em pacientes com redistribuição de gordura ocorre um aumento dos ácidos graxos. Além desta hipótese, há a que relata sobre a inibição da atividade dos transportadores de glicose na membrana plasmática (GLUT-1 e GLUT-4) que, somado com a indução do TNF-α e IL-6, corroboram para bloquear a captação de glicose. Este fato pode estar relacionado com a terceira hipótese, a qual aborda a indução da apoptose do adipócito maduro, o que pode ser causado pelos IP inclusos na TARV, os quais também reduzem o acúmulo de lipídeos e a secreção de adiponectina, além de aumentarem a lipólise (NOUBISSI *et al*., 2018; SALOMÃO, 2017; CLAPAUCH, 2016).

Ademais, os inibidores de protease (fosamprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), que atuam impossibilitando a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral e bloqueando a maturação do vírus. Causam dentre seus efeitos adversos: intolerância gastrointestinal, toxicidade metabólica e hepática, lipodistrofia, dislipidemia, hiperglicemia, resistência insulínica e, consequentemente, DM. Os inibidores de transcriptase reversa (abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina, zidovudina e tenofovir), que agem bloqueando a ação da transcriptase reversa de transformar o RNA viral em DNA complementar, provocam toxicidade mitocondrial e hepática, lipoatrofia, anemia, miopatia, neuropatia periférica e pancreatite, também contribuindo para o surgimento de comorbidades, como DM (NOUBISSI *et al*., 2018; FRANCO, 2017).

À vista disso, os fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* nos indivíduos infectados pelo HIV incluem: idade acima de 50 anos, sendo relacionado tanto com o uso da TARV que aumenta a sobrevida dos pacientes, tornando-os suscetíveis ao desenvolvimento de comorbidades, quanto com interações entre os antirretrovirais e medicamentos utilizados para tratar outras afecções; o excesso de peso que torna os pacientes mais propensos ao desenvolvimento de

uma inflamação sistêmica, resistência insulínica e DM. Cabe destacar que o excesso de peso se enquadra no grupo dos fatores de risco modificáveis, assim como o sedentarismo e o tabagismo, cujo controle se revelou muito eficiente na redução dos índices de DM (FRANCO, 2017).

Além desses fatores de risco, pode-se citar: esteatose hepática, genética, sexo feminino, história familiar, coinfecção HIV-VHC, mediadores inflamatórios locais e sistêmicos utilizados para o tratamento de distúrbios relacionados à infecção pelo HIV, lipoatrofia, uso de IP e análogos nucleotídeos, síndrome metabólica, altos níveis de proteína C reativa, TNF-α e IL-6, linfócitos T CD4+ iniciais baixos, disfunção mitocondrial e mais disponibilidade de ácidos graxos (SALOMÃO, 2017).

Ao considerar estas informações, é válido ressaltar a importância do estímulo à atividade física e à alimentação balanceada como parte do tratamento dos portadores de HIV. Sendo destaque o uso da metformina como primeira linha, pois ela apresenta efeito na redução da gordura visceral, sendo indicada para os pacientes que apenas apresentam intolerância à glicose, com idade menor que 60 anos, IMC > 35,5 Kg/m³ com lipo-hipertrofia central. Contudo, para portadores que manifestem lipoatrofia, é preferível o uso da pioglitazona para que não haja uma maior perda de gordura. Além disso, os pacientes que estiverem em uso de TARV devem evitar o uso de saxagliptina, pois esta medicação antidiabética da classe de inibidores da dipeptidil peptidase (DDP-4) pode interagir com os ARVs (HALDANE *et al*., 2017; CLAPAUCH, 2016).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, desde a década de 1980, pesquisas sobre a infecção pelo HIV e o acometimento por AIDS foram realizadas para compreender os diversos panoramas relacionados a essas condições. Destaca-se a determinação da morfologia viral, o qual é um retrovírus e das vias de transmissão como a sexual, a vertical da mãe para o filho e a transfusão sanguínea. Sendo, também, caracterizado como grave problema de saúde pública por afetar grande parcela populacional e deter suma importância epidemiológica, compondo, por exemplo, atualmente a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças(Portaria de Consolidação n° 4, de 28 de setembro de 2017).

Além disso, ao realizar esta pesquisa bibliográfica, foi possível perceber o quão relevante é o entendimento sobre as alterações metabólicas e endócrinas associadas à infecção pelo HIV, à AIDS e ao uso de antirretrovirais. Haja vista que, as principais afecções ocorrem com o uso da TARV, destacando-se a lipodistrofia e as comorbidades relativas ao metabolismo da glicose, sobretudo à resistência insulínica e o diabetes *mellitus* (VILAR, 2016; CLAPAUCH, 2012).

No que concerne às alterações antropométricas, a lipodistrofia é a mais recorrente, sendo composta pela lipoatrofia, conferindo ao paciente a aparência estigmatizante da AIDS e pela lipo-hipertrofia, consistindo em elevação significativa de gordura em retroperitônio e mesentério na região intra-abdominal e hipertrofia de tecido adiposo subcutâneo dorso-cervical (Giba).

Já em relação ao metabolismo da glicose, pôde ser observado uma maior incidência de DM tipo 2 em pacientes HIV-positivos que recebiam TARV do que em indivíduos não infectados, tendo como principais hipóteses a inibição da diferenciação do pré-adipócito, a inibição da atividade dos transportadores de glicose na membrana plasmática e a indução da apoptose do adipócito maduro (CLAPAUCH, 2016). Ademais, foi notória a maior prevalência de RI em pacientes infectados pelo HIV, o que é fomentado pelos IPs e pelos próprios fatores de risco existentes para o desenvolvimento de comorbidades associadas à glicose (SALOMÃO, 2017).

Diante do que foi apresentado, compreende-se que, fisiologicamente, os sistemas endócrino e imunológico são comprometidos a partir da infecção pelo HIV, AIDS e uso de antirretrovirais. Destacando a lipodistrofia, a RI e a DM como principais comorbidades existentes relacionadas ao quadro clínico. Apesar da abordagem apresentar relevância acadêmica e clínica, as referências sobre o assunto, abrangendo a última década são escassas. Sendo necessária a elaboração de mais estudos com o objetivo de esclarecer algumas hipóteses existentes e de promover uma melhor compreensão sobre as alterações metabólicas e endócrinas supracitadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, A.P. de M. Representação social da qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV/AIDS: revisão integrativa. 2016. Tese de Doutorado do Curso de Enfermagem. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Boletim Epidemiológico Especial Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. Brasília (DF), Dez. 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CASSENOTE, A.J.F. Alterações metabólicas associadas ao uso de medicamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS: caracterização e desenvolvimento de algoritmos inteligentes aplicados à sua identificação e previsão. Tese de Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, 2017.

CEZAR, V.M.; DRAGANOV, P.B. A história e as políticas públicas do HIV no Brasil sob uma visão bioética. ensaios e ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, v. 8, n. 3, p. 151-156, jul. 2014.

CLAPAUCH, R. Endocrinologia feminina e andrologia: manual prático para endocrinologistas, ginecologistas, urologistas e médicos com interesse na área. 1ª ed. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2012.

CLAPAUCH, R. Endocrinologia feminina e andrologia: manual prático para endocrinologistas, ginecologistas, urologistas e médicos interessados pela área. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

DE SOUSA, A.M. *et al.* A política da AIDS no Brasil: uma revisão da literatura. JMPHC- Journal of Management e Primary Health Care, v. 3, n. 1, p. 62-66, jun. 2012.

FRANCO, K. B. Fatores de risco para diabetes *mellitus* entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em terapia antirretroviral. Dissertação de Mestrado em Enfermagem. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

HALDANE, V.; *et al*. Integrating cardiovascular diseases, hypertension, and diabetes with HIV services: a systematic review. AIDS care, v. 30, n. 1, p. 103-115, Oct. 2018.

MONTEIRO, A.L.; *et al.* A criação do Programa Nacional de DST e Aids como marco para a inclusão da idéia de direitos cidadãos na agenda governamental brasileira. Revista Psicologia Política, v. 9, n. 17, p. 25-45, Junho 2009.

NOUBISSI, E.C.; *et al.* Diabetes and HIV. Current diabetes reports, v. 18, n. 11, p. 1-8, Oct. 2018.

NUNN, A.S.; *et al*. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. Health affairs, v. 28, n. 4, p. 1103-1113, July. 2009.

SALOMÃO, R. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2017.

SILVA, I.C. da.; *et al*. Perfil metabólico, antropométrico e lipodistrofia em pessoas vivendo com hiv/aids em uso de terapia antirretroviral. Nutr. clín. diet. hosp, p. 38-44, 2016.

VERONESI, R. Tratado de infectologia. In: FOCACIA, R. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

VILAR, L.; *et al*. Endocrinologia clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

FILIAÇÃO

[1] Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU, Recife-PE.

AUTORES

MARIA INGRID FERREIRA DIAS GREGÓRIO[1]
LUANA PEREIRA DA SILVA[1]
RÁIRA THIELE RIBEIRO FEITOSA[1]
SARAH BUARQUE GOMES DE MOURA[1]
LÍVIA MARIA ALVES DE SOUZA[1]

Palavras-chave: *hiperlipoproteinemia tipo II; diagnóstico; tratamento farmacológico.*

INTRODUÇÃO

A hiperlipoproteinemia tipo II, também chamada de hipercolesterolemia familiar (HF), é um distúrbio que se caracteriza pelo comprometimento da metabolização hepática de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e resulta no aumento dos níveis de LDL (BENITO-VICENTE *et al.*, 2018). Além disso, é considerada herança autossômica dominante e fator de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica prematura, porque os altos níveis de colesterol desde o nascimento leva à formação de placas ateromatosas, principalmente nas artérias carótida e aorta (PANG *et al.*, 2020).

Estudos ibero-americanos mostraram a prevalência de 1:500 para a para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeHF), o que representa 400 mil brasileiros e para a HoHF (hipercolesterolemia familiar homozigótica) de 1:300 a 1:1.000.000.000. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar valores de colesterol mais baixos (170 mg/dl), o que indica que pode haver subdiagnóstico no número de casos, pois na maioria dos países, menos de 1% dos casos são identificados (NORDESTGAARD *et al.*, 2013; RAAL *et al.*, 2011). A HF é normalmente uma doença silenciosa, exceto pela sua forma homozigótica (HoHF) que tem apresentação clínica com achados físicos patognomônicos descobertos geralmente na infância como xantelasmas, xantomas tendinosos e arco corneano (MCGOWAN *et al.*, 2019).

A maioria que se apresenta com HoHF tem hipercolesterolemia mais severa com aterosclerose rapidamente acelerada se não for tratada. Embora os distúrbios de um único gene sejam fundamentais na etiologia da HF, estudos sugerem que alguns casos são causados por múltiplos polimorfismos de nucleotídeo único. O tipo heterozigótico (HeHF) surge quando uma mutação é herdada de apenas um dos pais, enquanto no tipo HoHF o gene mutado é herdado de ambos os pais. Já os heterozigotos compostos apresentam herança de uma mutação diferente de cada um dos pais (BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016).

O metabolismo do colesterol e sua distribuição são parte de um complexo sistema, no qual diversas proteínas e vias estão envolvidas. O catabolismo do LDL é um dos principais eventos nesse processo e qualquer defeito em sua função por qualquer uma das proteínas que dele participam pode gerar a HF (BENITO-VICENTE *et al.*, 2018).

Os principais genes associados à elevação do LDL são LDLR, ApoB, PCSK9 e LDLRAP1 e o fenótipo determinado pelos primeiros três tipos de genes apresenta uma transmissão autossômica dominante (HeHF), enquanto o fenótipo determinado por mutações no gene LDLRAP1 se transmite exclusivamente de forma autossômica recessiva (HoHF) (GARG *et al.*, 2019; GARCÍA-GIUSTINIANI; STEIN, 2016).

A hipercolesterolemia familiar pode ser diferenciada de outros tipos de dislipidemias através da análise do exame de perfil lipídico que apresenta níveis de LDL-c bastante elevados, história familiar, achados físicos (que não estão presentes em todos os pacientes) e se disponível, a análise genética (BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016). Como na maioria da vezes, testes genéticos não estão disponíveis e o diagnóstico é feito com base em achados clínicos, a exemplo de perfil lipídico alterado, eventos de etiologia cardiovascular que ocorrem em um intervalo de tempo mais curto quando comparado à população geral, ao exame físico destaca-se a presença de xantomas tendíneos e plantares, arco corneal e xantelasmas (CUCHEL *et al.*, 2014).

O Ministério da Saúde recomenda o uso de estatinas de alta potência na dose máxima tolerada com intuito de reduzir morbimortalidade e os níveis de colesterol, devendo ser iniciadas como tratamento primário no momento do diagnóstico em adultos e nas crianças a partir dos 8 anos de idade. A estatina pode ser associada à ezetimiba se for insuficiente quando usada de forma isolada, a fim de manter as metas recomendadas. Além disso, existem os anticorpos monoclonais que atuam na proteína PCSK9 nos casos em que não há história de doença cardiovascular, mas com risco alto ou muito alto de desenvolver, com valores de LDL acima de 180mg/dl mesmo em uso de dose máxima de estatina associada à ezetimiba. Devem ser associadas mudanças no estilo de vida que incluem cessação do tabagismo, dieta com baixo teor de gordura e atividade física (LANDMESSER *et al.*, 2018; MERCHÁN *et al.*, 2016).

Foi formulada a questão norteadora para a revisão: Qual o conhecimento atual sobre a hipercolesterolemia familiar? O objetivo deste estudo foi resumir o conhecimento atual sobre hipercolesterolemia familiar, com especial enfoque em suas bases genéticas, no diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Para a elaboração da presente revisão integrativa foram realizadas as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e conclusão. O presente estudo foi realizado no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021.

Para a seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (*Medline*), Literatura Latino-Americana e do Caribe

em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), mediante busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, sendo utilizados os descritores indexados no site Descritores em Ciência da Saúde (DECS/MesH): *hyperlipoproteinemia type 2; treatment; genetic; diagnosis*, combinados com o operador booleano AND (*hyperlipoproteinemia type 2 and treatment and genetic and diagnosis*).

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos completos, publicados no período de 2016 a 2021 e que abordaram o tema proposto. Com o uso dos descritores supracitados foram encontrados 976 artigos, sendo que apenas 44 artigos corresponderam aos filtros de pesquisa empregados. Os critérios de exclusão foram: artigos incompletos e que não abordassem diretamente o tema proposto. Após a seleção restaram 19 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Para coleta e apresentação dos resultados foi elaborada uma tabela com a finalidade agrupar os objetivos gerais dos trabalhos selecionados. Após isso foi feita a apresentação dos resultados em forma descritiva abordando as temáticas: importância do rastreamento da doença, identificação dos pacientes de alto risco cardiovascular, subdiagnóstico e subtratamento da HF, o papel das lipoproteínas e dos inibidores de PSCK3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A despeito dos objetivos gerais foi possível reunir os estudos selecionados em cinco grupos, detalhados na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação em relação aos objetivos gerais.

Objetivos gerais	N	%
Importância do rastreamento da HF (heterozigótica e homozigótica) para o seguimento e tratamento desses pacientes	5	41,6
Identificar fatores de risco, especialmente os pacientes com alto risco para desenvolver eventos cardiovasculares, descrever tratamentos	3	25,0
Relação entre as lipoproteínas e o aumento de doenças cardiovasculares na HF	1	8,30
Uso de inibidores de PSCK3 na prevenção de eventos ateroscleróticos na HF	1	8,30
Descrever os desafios envolvidos no subdiagnóstico e subtratamento de pacientes com HF	2	16,6

Ao realizar a análise dos dados tabulados foi possível evidenciar que 2016 foi o ano preponderante em relação às publicações selecionadas, totalizando 41,6%, em seguida vem 2018 (33,3%), 2017 (16,6%), 2019 (8,30%). No tocante aos tipos de estudo, observou-se que as pesquisas transversais tiveram a maior quantidade de publicações (33,3%), em sequência vieram os estudos

descritivos e revisões de literatura (ambos com 25,0%) e coorte e relato de caso (ambos com 8,30%). Isso constata que existe uma prevalência de estudos que não tem uma abordagem temporal com seguimento de estudo e que apenas um estudo se tratava de coorte que é uma abordagem que parte de uma análise prospectiva dos pacientes. Tais aspectos evidenciam o quanto que ainda é preciso ser abordado a hipercolesterolemia familiar com estudos de maior rigor metodológico.

A hipercolesterolemia familiar (HF) está entre as doenças metabólicas hereditárias mais comuns e é caracterizada por níveis bastante elevados de colesterol LDL. Na forma heterozigótica ocorre a mutação de apenas um alelo, nas formas homozigóticas dois alelos mutados são herdados e cursa com o dobro do valor de referência para LDL na infância (WILEMON *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; BRETT-REED; ARNOLD, 2019; BENITO-VICENTE *et al.*, 2018; FALUDI *et al.*, 2017; BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016; MERCHÁN *et al.*, 2016; RAAL *et al.*, 2011). Por ser herdável, essas alterações genéticas explicam o motivo de que vários membros da mesma família são acometidos. Contudo, nos seus portadores, sobretudo com padrão heterozigótico, evidencia-se importante variabilidade na expressão fenotípica e no risco associado, resultantes do fato de que os genes envolvidos na HF podem interagir de forma independente. Nesse sentido o diagnóstico fica prejudicado e os estudos apontam uma dificuldade em estabelecer a real prevalência da HF, fazendo com que seja uma patologia subdiagnosticada e subtratada (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018; BÉLIARD *et al.*, 2018; GARCÍA-GIUSTINIANI; STEIN, 2016; BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016).

Além disso, vários outros fatores complicam a estimativa confiável da verdadeira prevalência de HF na população em geral, por exemplo: varia conforme etnia; falta de registros nacionais padronizados e comparáveis; variabilidade na prática clínica; falta de critérios uniformes para o diagnóstico de HF; disponibilidade limitada de testes genéticos; discordância entre indivíduos identificados pelo diagnóstico clínico e genético; potencial de mutações ainda não conhecido, como é o caso da hipercolesterolemia "poligênica"; diferenças nas estratégias de triagem e iniciativas para identificar pacientes com HF e parentes; falta de provisão de recursos e preocupações sobre sua viabilidade e custo-benefício; falta de conscientização e educação sobre HF entre os profissionais de saúde; classificação incorreta de casos fatais para causas alternativas (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

Embora a prevalência de HeHF tenha sido tradicionalmente considerada, cerca de 1:500 indivíduos na maioria dos grupos étnicos em todo o mundo, estudos contemporâneos desafiaram estimativas anteriores de prevalência de HF e sugerem que essa condição seja mais frequente do que anteriormente considerada, com uma taxa de prevalência geral de 1:200 a 1:300 indivíduos na população geral (1:160.000 e 300.000 para HF homozigoto). No entanto, a prevalência de HF varia em todo o mundo (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

A principal mutação apresentada na HF é no receptor de LDL, somando em torno de 85 a 90% dos casos (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018; FALUDI *et al.*, 2017). Além disso, mutações no gene da apolipoproteína B (apoB) -100 (que é o ligante do LDLR pelo qual mutações na proteína podem alterar a ligação de partículas de LDL ao seu receptor) ou mutações no gene PCSK9 (ganho de mutação de ação que leva ao aumento da degradação do LDLR lisossomal) pode causar HF (BERBERICH; HEGELE, 2019; BENITO-VICENTE *et al.*, 2018). Existe também a rara mutação

autossômica recessiva de perda de função no gene LDLRAP (proteína adaptadora de LDLR 1). Entretanto, em uma porcentagem variável de pacientes, nenhuma mutação é identificada, sugerindo que outros genes/tipo de mutações (outros que não os testados em um ambiente específico) podem estar envolvidos ou que uma base poligênica tenha influência (VALLEJO-VAZ; RAY, 2018).

A hipercolesterolemia familiar atende aos critérios atuais da Organização Nacional de Saúde (OMS) para rastreamento: há uma população-alvo definida, causa morbidade prematura, é comum, diagnosticável e tratável, existem diretrizes baseadas em evidências para o atendimento e existem exemplos de implementação bem-sucedida de programas de rastreamento em muitos ambientes diferentes (WILEMON *et al.*, 2020). A estratégia de detecção de rastreamento identificou 4% da população estimada com HF em uma região de Cádiz, na Espanha, como resultado de um estudo em hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Essa busca ativa por HF em parentes antecipa seu diagnóstico em 11,4 anos (RUBIO-MARÍN *et al.*, 2017).

Há três ferramentas de diagnóstico clínico (DCL) bem definidas que são usadas para diagnosticar HF na prática (*MedPed, Simon Broome e Dutch Lipid Clinic Network*) (FALUDI *et al.*, 2017; BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016). Todavia, o diagnóstico definitivo pode ser feito por triagem genética, embora as mutações não sejam detectadas em todos os pacientes que tenham apresentação clínica de HF. Além disso, a detecção de alteração genética em um caso índice pode desencadear um processo de investigação na família, o que possibilita identificação precoce, orientação terapêutica e consequente redução do risco cardiovascular (GARCÍA-GIUSTINIANI; STEIN, 2016; BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016). Corroborando com o teste genético com a demonstração das mutações responsáveis pela doença, o DCL da HF pode ser feito através da associação entre doença coronariana familiar ou pessoal e a presença de alto nível de LDL-c, mas pode ser ainda mais provável quando está associada a xantomas tendinosos, xantelasmas e arcos corneanos (BÉLIARD *et al.*, 2018).

A lipoproteína a (LPa) foi reconhecida como um fator de risco independente para DCV, principalmente para a doença arterial coronariana (ANAGNOSTIS *et al.*, 2018). Embora os portadores de HF tenham alto risco cardiovascular (CV), o risco é variável entre os pacientes, dependendo de fatores de risco adicionais. Os grupos de risco para doenças cardiovasculares foram definidos pela *Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose* (NSFA) e pelas recomendações da *National Lipid Association* (BELIARD *et al.*, 2016). Conforme dados de estudo publicado sobre tratamento precoce pode levar à redução substancial de eventos cardiovasculares e morte em pacientes com HF (LOUTER *et al.*, 2017).

A HF é um distúrbio que leva à morbidade e mortalidade cardiovascular precoce, responsável por 50% do risco atribuível ao desenvolvimento de enfermidades ateroscleróticas cardiovasculares, estima-se que a HF seja responsável por cerca de 5% dos infartos agudos do miocárdio (IAM)em pacientes menores de 60 anos, podendo chegar a 20% em eventos coronários agudos em menores de 45 anos de idade (WANG *et al.*, 2020; WILEMON *et al.*, 2020; MCGOWAN *et al.*, 2019; BRETT; ARNOLD-REED, 2019; BELIARD *et al.*, 2016; GARCÍA-GIUSTINIANI; STEIN, 2016; BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016).

O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma. Além do aumento

da permeabilidade às lipoproteínas, outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada (FALUDI *et al.*, 2017).

A expressão dos LDLR nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático. A inibição da HMG-CoA redutase e, portanto, da síntese intracelular do colesterol é um importante alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia. Com a queda do conteúdo intracelular do colesterol, ocorre o aumento da expressão de LDLR nos hepatócitos e a maior captura de LDL, IDL e VLDL circulantes por estas células. Recentemente, a identificação e a caracterização da pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) introduziu novos conhecimentos acerca do metabolismo do colesterol. A PCSK9 é uma protease expressa predominantemente pelo fígado, intestino e rins, capaz de inibir a reciclagem do LDLR (WATTS *et al.*, 2020; FALUDI *et al.*, 2017).

Estatinas, ezetimiba, sequestrantes de ácidos biliares, niacina, lomitapida, mipomersen e aférese de LDL são tratamentos que podem reduzir os níveis de colesterol LDL (BOUHAIRIE; GOLDBERG, 2016). As estatinas de alta intensidade são a base do tratamento que deve ser iniciado o mais cedo possível no HF homozigoto e assim que o diagnóstico de HF heterozigoto for feito em adultos. A terapia combinada geralmente é necessária em pacientes com HF e pode incluir a adição de ezetimiba e sequestrantes de ácido biliar. A aférese de lipoproteínas é usada quando a farmacoterapia é inadequada, especialmente para aqueles com HF homozigótica e alguns pacientes com HF heterozigótica grave. Mipomersen e lomitapida também são indicados para pacientes com HF homozigótica. Os inibidores PCSK9 recentemente aprovados (alirocumabe e evolocumabe) são um tratamento promissor e estudos de resultados estão em andamento (CARTIER; GOLDBERG, 2016).

Apesar do uso intensivo e dos bons resultados da terapia com estatinas, muitos pacientes não atingem seus objetivos de nível de lipídios, enquanto outros simplesmente não conseguem tolerar a terapia com estatinas. Além disso, novos estudos (IMPROVE-IT e outros) mostraram que, na prevenção secundária, atingir níveis de LDL-C menores que 50 mg / dl resulta em um risco relativamente menor do que em níveis mais elevados. Por isso, a terapia combinada vem sendo cada vez mais estudada. Um exemplo são os inibidores da PCSK9 que são anticorpos monoclonais que se ligam à PCSK9, um importante regulador metabólico das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e ajudam a interromper a quebra dos receptores de LDL, aumentando assim sua expressão. Isso permite que as concentrações plasmáticas de LDL-C sejam reduzidas em até 60% quando os inibidores de PCSK9 são usados com estatinas de alta intensidade e reduz a morbimortalidade cardiovascular em cerca de 20% em dois anos de tratamento (ZAMORA *et al.*, 2018; RIVAS, 2016).

Na ausência de tratamento, a maioria dos indivíduos morre entre as idades de 35 e 65 anos, ao passo que o diagnóstico precoce e o manejo terapêutico adequado evitariam complicações cardiovasculares (BÉLIARD *et al.*, 2018). Considerando crianças e adolescentes, principalmente aqueles com história familiar de doença cardiovascular prematura, níveis elevados de colesterol LDL ou presença de outros fatores de risco cardiovascular associados, justificam as recomendações recentes que apoiam o uso de estatinas nessa população. No entanto, existem aspectos controversos,

como a idade de início da terapia medicamentosa; quais níveis de colesterol LDL indicam o início do tratamento; que dose e tipo de estatina usar em crianças; quais metas de colesterol LDL devem ser estabelecidas; o papel do tratamento combinado desempenhado nesta população (CIVEIRA; PLANA, 2017).

CONCLUSÃO

A HF é uma condição genética na qual os níveis de LDL circulantes estão elevados no sangue, desde os primeiros dias de vida. O que pode trazer complicações sérias como o IAM e a morte devido à aterosclerose precoce se não for identificada e tratada. Atualmente existem diversas alternativas terapêuticas, no entanto, há alta taxa de subdiagnóstico nas formas com menos sinais clínicos, a exemplo da heterozigótica. Desse modo, o conhecimento dessa condição leva à pesquisa e à suspeição clínica, o que é fundamental para o diagnóstico e o tratamento precoce com intuito de prevenir a exposição aos altos níveis de colesterol e suas complicações com destaque para os eventos cardiovasculares

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAGNOSTIS, P.; *et al*. Should we consider lipoprotein (a) in cardiovascular disease risk assessment in patients with familial hypercholesterolaemia? Curr Pharm Des, v. 24, n. 31, p. 3665-3671, Oct. 2018.

BÉLIARD, S.; *et al*. Familial hypercholesterolemia: an under-diagnosed and under-treated disease. Survey of 495 physicians. Press Medicale, v. 47, n. 09, p. 159-167, Sept. 2018.

BÉLIARD, S.; *et al*. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 734 French patients. J Clin Lipidol, v. 10, n. 5, p. 1129-1136, Sept. 2016.

BENITO-VICENTE, A.; *et al.* Familial hypercholesterolemia: the most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. Int J Mol Sci, v. 19, n. 11, p. 3426, Nov. 2018.

BERBERICH, A.J.; HEGELE, R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol, v. 16, n. 1, p. 9-20, Jan. 2019.

BOUHAIRIE, V.E.; GOLDBERG, A.C. Familial hypercholesterolemia. Cardiol Clin, v. 33, n. 2, p. 169-179, May. 2016.

BRETT, T.; ARNOLD-REED, D. Familial hypercholesterolaemia: a guide for general practice. Aust J Gen Pract, v. 48, n. 9, p. 650-652, Sept. 2019.

CARTIER, J.L.; GOLDBERG, A.C. Familial hypercholesterolemia: advances in recognition and therapy. Prog Cardiovasc Dis, v. 59, n. 2, p. 125-134, Sept. 2016.

CIVEIRA, F.; PLANA, N. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in children and adolescents: an unsolved problem. Rev Española Cardiol, v. 70, n. 6, p. 423-424, June. 2017.

CUCHEL, M.; *et al*. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J, v. 35, n. 32, p. 2146-2157, Aug. 2014.

FALUDI, A.A. de O.; Update of the Brazilian guidelines on dyslipidemias and prevention of atherosclerosis - 2017. Arq Bras Cardiol, v. 109, n. 2, p. 1-76, Aug. 2017.

GARCÍA-GIUSTINIANI, D.; STEIN, R. Genetics of dyslipidemia. Arq Bras Cardiol, v. 106, n. 5, p. 434-438, May. 2016.

GARG, A.; *et al*. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. Lancet Diabetes Endocrinol, v. 7, n. 11, p. 880-886, Aug. 2019.

LANDMESSER, U.; *et al*. Task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J, v. 39, n. 14, p. 1131-1143, Apr. 2018.

LOUTER, L.; *et al*. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences. Atheroscler Suppl, v. 30, n. 01, p. 77-85, Nov. 2017.

MCGOWAN, M.P.; *et al*. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc, v. 8, n. 24, p. 1-16, Dec. 2019.

MERCHÁN, A.; *et al*. Hipercolesterolemia familiar: Artículo de revisión. Rev Colomb Cardiol, v. 23, n. 4, p. 4-26, Jun., 2016.

NORDESTGAARD, B.G.; *et al.* Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J, v. 34, n. 45, p. 3478-3490, Dec. 2013.

PANG, J.; *et al.* Familial hypercholesterolaemia in 2020: a leading tier 1 genomic application. Heart Lung Circ, v. 29, n. 4, p. 619-633, Apr. 2020.

RAAL, F.J.; Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation, v. 124, n. 20, p. 2202-2207, Nov. 2011.

RIVAS, J.C. Inhibidores de la PSCK9. Su futuro en el tratamiento de las dislipidemias. Rev med Rosario, v. 82, n. 02, p. 14-16, Jun. 2016.

RUBIO-MARÍN, P.; *et al*. Cascade screening program for familial hypercholesterolemia. Endocrinol Diabetes y Nutr, v. 65, n. 05, p. 280-286, Dec. 2017.

VALLEJO-VAZ, A.J.; RAY, K.K. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. Atherosclerosis, v. 277, n. 01, p. 289-29, Out. 2018.

WANG, D.; *et al.* Investigation of the underlying genes and mechanism of familial hypercholesterolemia through bioinformatics analysis. BMC Cardiovasc Disord, v. 20, n. 1, p. 419, Sept. 2020.

WATTS, G.F.; *et al.* Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. Nat Rev Cardiol, v. 17, n. 6, p. 360-377, Jan. 2020.

WILEMON, K.A.; *et al*. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: A Global Call to Action. JAMA Cardiol, v. 5, n. 2, p. 217-229, Feb. 2020.

ZAMORA, A.; *et al*. Number of patients eligible for PCSK9 inhibitors based on real-world data from 2.5 million patients. Rev Esp Cardiol, v. 71, n. 12, p. 1010-1017, July. 2018.

EFEITOS COLATERAIS DA CORTICOTERAPIA SISTÊMICA PROLONGADA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes, Aracaju/SE.
[2]Médica Alergista e Imunologista, Professora Assistente do Curso de Medicina da Universidade Tiradentes, Aracaju/SE.

AUTORES

ANA CAROLINA AMORIM OLIVEIRA[1]
EDUARDA SANTANA DOS SANTOS[1]
GEORGE LUCAS SANTOS PEREIRA[1]
JULIANA THALIA SOUZA DE MOURA[1]
LARA SANTANA BASTOS[1]
LARISSA GUSMÃO GUIMARÃES[1]
JULIANNE ALVES MACHADO[2]

Palavras-chave: *medicina; corticoterapia; efeitos colaterais.*

INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são uma classe de medicamentos que agem no corpo humano como anti-inflamatórios e imunossupressores potentes que suprimem o sistema imunológico de forma rápida e eficaz (DENG *et al.*, 2019). Apresentam amplos espectros de indicações no tratamento agudo da hipoglicemia ou da hipercalcemia, bem como em tumores, especialmente os de linhagem hematopoiética (LONGUI *et al.*, 2007). A utilização dos corticosteroides por um longo período desencadeia diversos efeitos sistêmicos ao organismo, como por exemplo, a síndrome de Cushing iatrogênica, caracterizada pelo ganho de peso e redução da tolerância aos carboidratos. Além de fraqueza muscular, hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade às infecções, hiperlipidemia, eventos adversos gastrointestinais e alterações psiquiátricas (KAVANAUGH *et al.*, 2014). Ademais, os efeitos colaterais proporcionados pelo uso prolongado desses fármacos variam conforme a dose, tempo de tratamento, aspectos heterogêneos, cinética e diferentes concentrações plasmáticas das proteínas carreadoras da substância no indivíduo (LONGUI *et al.*, 2007).

Neste sentido, o objetivo desse estudo visou identificar e elucidar os principais efeitos colaterais advindos do uso crônico de glicocorticoides, bem como as formas de minimizá-lo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada em janeiro de 2021, acerca dos principais efeitos adversos relacionados ao uso prolongado de corticoides, em contexto de doença autoimune. A busca por referencial teórico ocorreu na base de dados em saúde *PubMed*, *Scielo* e LILACS, utilizando os descritores: *autoimmune diseases; therapy; corticosteroids; drugs side effects*, obtendo 235 resultados, os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2011 e 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo metanálise, estudo clínico randomizado controlado, revisão sistemática, revisão e ensaio clínico, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que abordavam tratamentos de curta duração, especificamente a pulsoterapia; escritos nos idiomas alemão e chinês e que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabela e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: efeitos adversos pelo uso de glicocorticoides, como minimizar esses eventos e a melhor maneira de suspender a terapia com essa classe de medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos adversos dos glicocorticoides

O uso de corticosteroides é um problema clínico complexo, pois o uso em longo prazo produz uma variedade de reações adversas como o risco 50% maior de dano permanente em órgãos e de 2,5 vezes mais para a ocorrência de eventos cardiovasculares (NG *et al*., 2017). Já está bem documentado na literatura, o amplo espectro de efeitos adversos que a terapia com glicocorticoides causa nos diferentes órgãos e sistemas (Tabela 1). As crianças podem ser ainda mais suscetíveis a esses eventos do que os adultos (DENG *et al*., 2019). Em geral, a prevalência desses efeitos está relacionada à dose diária, ao tempo de tratamento e ao uso de glicocorticoides de ação mais prolongada. Assim sendo, deve ser utilizada sempre a menor dose possível e pelo menor tempo necessário (KAVANAUGH *et al*., 2014).

Os efeitos adversos mais comuns dos esteroides orais incluem: ganho de peso e aumento da pressão arterial. O ganho de peso pode ser explicado pelo aumento do apetite, retenção hídrica e lipogênese predominantemente visceral, enquanto o aumento da pressão arterial é consequência da exacerbação de efeitos mineralocorticoides, causando retenção de sódio e excreção de potássio. Estes fármacos também alteram o metabolismo e a redistribuição das gorduras, característica da síndrome de Cushing, um frequente efeito adverso da terapia com glicocorticoides (KIRTSCHIG *et al*., 2010; LONGUI *et al*., 2007).

Está associado a um maior risco de diabetes mellitus, quando utilizado de forma prolongada, devido às alterações no metabolismo dos carboidratos e o aumento da resistência insulínica, bem como pela diminuição da densidade óssea decorrente do desequilíbrio do *turnover* ósseo causado pela redução da síntese e maior reabsorção óssea. Além disso, ocorre a redução da absorção de cálcio no trato gastrointestinal e o aumento da excreção deste cátion pelos rins, podendo resultar em osteoporose (KIRTSCHIG *et al*., 2010).

Ademais, os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores estão entre as principais ferramentas terapêuticas oferecidas pelos glicocorticoides. No entanto, quando esta ação é prolongada ou intensa, existe maior risco de desenvolver infecções, tanto em número como em gravidade (LONGUI *et al*., 2007). A relação entre os efeitos da corticoterapia no risco

cardiovascular em doenças inflamatórias parece mais complexo. Embora os glicocorticoides possam aumentar o risco cardiovascular ao favorecer o aparecimento de seus fatores de risco (hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica) também pode reduzi-los, devido à diminuição da inflamação sistêmica e vascular (VERHOEVEN *et al*., 2016).

Um estudo de coorte realizado com 106 pacientes com arterite de células gigantes observou que todos os pacientes do estudo apresentaram pelo menos um efeito colateral relacionado ao uso do corticoide. Os pacientes com recidivas apresentaram mais efeitos, especialmente a osteoporose, apesar da administração de suplementos de cálcio, vitamina D e bifosfonatos. Esses dados destacam a necessidade de tratamentos mais eficazes e seguros (ALBA *et al*., 2014).

Outro estudo retrospectivo de 98 pacientes com pênfigo vulgar tratados em uma unidade de medicina oral no noroeste da Itália, observou o ganho de peso e características cushingoides em praticamente todos os pacientes que fizeram uso de 1,5 mg/Kg/dia de prednisona sistêmica por cerca de um a três meses de tratamento. No entanto, todas essas alterações foram reversíveis após a interrupção do uso. Nesse mesmo estudo, verificou-se que a chance de desenvolver um ou dois efeitos colaterais aumentava 47% a cada ano adicional de terapia com corticoides (ARDUINO *et al*., 2019).

Em um estudo multicêntrico que entrevistou pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com experiência passada ou atual de tratamento com corticosteroides, foram relatadas preocupações acerca dos efeitos adversos desse fármaco. Foram citados o ganho de peso, danos em órgãos (principalmente aos ossos), alterações de humor, irritabilidade, distúrbios do sono que podem afetar o bem-estar social e emocional (NG *et al*., 2017). Características cushingoides costumam ser fatores limitantes do tratamento para os pacientes, particularmente nas mulheres jovens (LIGHTSTONE *et al*., 2018). Visto isso, é necessário enfatizar a importância de o médico comunicar ao paciente sobre os possíveis efeitos colaterais da terapia e as medidas para minimizá-los, a fim de proporcionar uma maior qualidade de vida e reduzir o risco de abandono do tratamento.

Minimizando os efeitos adversos

Com o propósito de reduzir os efeitos adversos supracitados, antes de iniciar a terapia com GCs, deve-se considerar outras opções terapêuticas (ou associações, buscando efeitos sinérgicos que permitam diminuir a dose e o tempo da corticoterapia); oferecer a menor dose necessária para o efeito desejado; reduzir a duração do tratamento ao mínimo de tempo necessário e, se possível, preferir glicocorticoides de ação local (LONGUI *et al.*, 2007). Além disso, é necessário avaliar a possibilidade de desencadeamento de intolerância à glicose, diabetes e hipertensão arterial. Quando possível, identificar o grupo de risco para o desenvolvimento de osteoporose e promover esquemas preventivos, além de investigar antecedentes de distúrbios comportamentais (ANTI *et al*., 2008).

Tabela 1. Principais efeitos adversos dos glicocorticoides.

Sistemas	Efeitos adversos
Endócrino metabólico	Supressão do eixo HHA Hiperglicemia, diabetes Retardo no crescimento Ganho de peso Síndrome de Cushing
Tegumentar	Estrias violáceas Hirsutismo ou hipertricose Acne Equimoses Pele fina e friável Adelgaçamento da pele
Musculoesquelético	Osteoporose Miopatia Necrose asséptica da cabeça do fêmur
Hematopoético	Acne Hipercoagulabilidade Tromboembolismo
Gastrointestinal	Gastrite Úlcera péptica Pancreatite
Cardiovascular	Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca congestiva Fragilidade capilar
Renal	Nefrolitíase
Neuropsíquico	Distúrbios do sono e insônia Alteração do humor Depressão Ansiedade Psicose
Ocular	Catarata Glaucoma
Imunológico	Imunossupressão

Fonte: Longui (2007). **Legenda:** HHA (Hipotálamo-hipófise-adrenal).

Suspensão da terapia com corticoide

A descontinuação da terapia com corticoide deve ser bem planejada, a fim de não reativar a doença base ou ocasionar um quadro de insuficiência adrenal (IA). A IA ocorre devido à supressão

do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HHA) pela retirada abrupta do corticoide exógeno, podendo cursar com letargia, náusea, anorexia, artralgia, fraqueza muscular, mialgia, perda de peso, hipotensão arterial, hipoglicemia, entre outros (LONGUI *et al.*, 2007).

A conduta adotada para realizar a retirada da corticoterapia deve ser de acordo com o tempo de uso. Se o uso for por menos de 10 dias, a retirada deve ser abrupta, a fim de evitar efeitos adversos. Entre 10 e 30 dias, a retirada deve ser realizada em 2 semanas, reduzindo a dose a cada 4 dias. Se o tratamento for mais prolongado, a conduta será primeiro trocar de corticoide para um de ação curta ou intermediária, em seguida reduzir o número de doses até alcançar o uso de uma única dose pela manhã e ir reduzindo a dose gradativamente. Após a redução da dose é importante avaliar o eixo HHA com dosagem matinal do cortisol sérico (LONGUI *et al.*, 2007).

CONCLUSÃO

Em resumo, essa revisão sistemática evidenciou os principais efeitos adversos advindos do uso prolongado de corticoides por pacientes com doença autoimune. Mediante ao exposto, o uso crônico de corticoides gera efeitos colaterais com alta morbimortalidade e impacto negativo sobre a qualidade de vida desses pacientes. Assim sendo, sua prescrição deve ser feita de forma consciente (restrita), respeitando suas indicações. Ao prescrevê-lo, deve-se considerar outras opções terapêuticas, doses mínimas, menor tempo de uso e desmame precoce, visando minimizar os efeitos adversos dos glicocorticoides (GCs). Além disso, o desenvolvimento de corticoides de liberação retardada também tem mostrado benefícios clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBA, M.; *et al*. Relapses in Patients With Giant Cell Arteritis. Medicine, v. 93, n. 5, p. 194-201, July. 2014.

ANTI, S.M.A.; *et al*. Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticoides. Einstein, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 159-165, jun. 2008.

ARDUINO, P. G.; *et al*. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: a retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north ：west italy. Journal of Oral Pathology & Medicine, v. 48, n. 5, p. 406-412, Marc. 2019.

DENG, J.; *et al*. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, v. 49, n. 2, p. 251-259, Oct. 2019.

KAVANAUGH, A.; *et al*. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology, v. 53, n. 10, p. 1742-1751, Apr. 2014.

KIRTSCHIG, G.; *et al*. Interventions for bullous pemphigoid. Cochrane Database Syst Rev, p. 2-12, Oct. 2010.

LONGUI, C.A.; *et al*. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 5, p. 163-171, nov. 2007.

NG, X.; *et al*. Understanding systemic lupus erythematosus patients' desired outcomes and their perceptions of the risks and benefits of using corticosteroids. Lupus, v. 27, n. 3, p. 475-483, Aug. 2017.

VERHOEVEN, F.; *et al*. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy, v. 18, n. 1, p. 258, Nov. 2016.

USO DE INTERFERON-BETA NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

AUTORES

JULIANA GONZAGA ARAÚJO CLARK[1]
JÚLIA BUENO NASCIMENTO JANNOTTI[1]
NATÁLIA CAMPOS RAMOS[1]
PAULA MELO VALE[1]
RACHEL CALAZANS DE OLIVEIRA COSTA[1]
THAILA BASTOS SILVA DA CRUZ[1]
THAÍS TOLEDO NORA[1]
ULISSES GUIMARÃES FERNANDES FILHO[1]
VICTOR SILAME BRAGA[1]
VITÓRIA GRECCO COLLODETTI[1]

Palavras-chave: *esclerose múltipla; interferon beta; tratamento.*

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando a destruição da bainha de mielina encontrada no cérebro e na medula espinhal. O início dessa doença se dá por uma lesão que gera uma resposta autoimune, em que as células T ativadas atravessam a barreira hematoencefálica para iniciar uma resposta inflamatória, que conduz à desmielinização e lesão axonal. A destruição da bainha de mielina no SNC resulta em uma série de sinais e sintomas motores e sensitivos, que são reflexos de uma alteração da condução neuronal e *déficit* neurológico. Afeta usualmente adultos na faixa de 18 a 55 anos de idade, mas casos fora destes limites tem ocorrido. No Brasil, a taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos a cada 100.000 habitantes (SILVA *et al.*, 2014; MOREIRA *et al.*, 2000).

Essa doença apresenta sinais e sintomas, na maioria das vezes, divergentes, sendo a fadiga o mais relatado pelos pacientes, considerada como a dificuldade em manter a contração muscular. Contudo, para os pacientes com EM a fadiga é um sintoma relativo que está associado à sensação de cansaço físico e mental profundo. Nesse caso, os pacientes relatam que esse sintoma é extremamente incapacitante e prejudica a qualidade de vida (ABBAS *et al.*, 2015).

Além da fadiga muscular e do cansaço corporal, outros sintomas que podem aparecer, tais como: neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunção da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfincterianas e cognitivo comportamentais (MOREIRA *et al.*, 2000).

Mecanismos da esclerose múltipla

Evidências indicam que esclerose múltipla é causada por células Th1 e Th17 que reagem contra antígenos próprios de mielina, resultando na inflamação no SNC com ativação de macrófagos ao redor dos nervos do cérebro e da medula espinhal, destruição da mielina, anormalidades na condução nervosa e *déficits* neurológicos. A bainha de mielina é essencial para condução de impulsos do SNC, logo, se ela for lesada ou destruída, os impulsos nervosos se tornam cada vez mais lentos ou não são transmitidos (KURTZKE, 1983).

Contudo, ainda existem pesquisas a respeito do mecanismo de ativação dessas células. Uma infecção viral, por exemplo, pode ativar as células T e provocar uma resposta autoimune pelo fenômeno de mimetismo molecular. Também é possível desencadear essa resposta por meio de uma herança genética que dê sucessibilidade para o desenvolvimento da EM. É válido ressaltar que, um estudo realizado com gêmeos univitelinos indicou que a carga genética apenas influencia, mas não determina o desenvolvimento da doença. As alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento de EM somatizam-se em mais de 100 diferentes tipos, destacando-se os polimorfismos genéticos no lócus HLA com os alelos HLA-DRB1*1501. Outra alteração genética relacionada é o polimorfismo na região não codificante do gene para a cadeia alfa do receptor de IL,CD25, gerando uma alteração na geração e manutenção de células T reguladoras. O mecanismo da patogenia da EM ocorre após a ativação das células T de mielina específicas que migram para o SNC onde, ao ter contato com as proteínas da mielina, secretam citocinas que geram o recrutamento de macrófagos e ativação de mais células T, essa resposta imune gera a destruição da mielina (KURTZKE, 1983).

Diagnóstico da esclerose múltipla

O diagnóstico é feito a partir da clínica com base nos Critérios de McDonald, apresentados na Tabela 1 e de exames complementares. A ressonância magnética (RM) no encéfalo mostrará lesões características de desmielinização. Além disso, alguns exames laboratoriais são realizados no sentido de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM nas imagens da RM, como deficiência de vitamina B12, neurolues ou infecção por HIV (o vírus HIV pode causar uma encefalopatia com imagens à RM semelhantes às que ocorrem na EM). O exame do líquor será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica. O diagnóstico é dado quando há pelo menos um surto, associado à progressão de lesões na RM (MOREIRA *et al*., 2000).

A seguir, a Tabela 1 mostra os critérios utilizados para o diagnóstico de EM, através dos Critérios de McDonald. A escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método para quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo (Tabela 2) (SOUZA, 1999).

Tabela 1. Critérios McDonald.

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de em
A) Dois ou mais surtos, mais evidência clínica de duas ou mais lesões	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM
B) Dois ou mais surtos, mais evidência clínica de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff, Presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares; (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquor; ou aguardar novo surto
C) Um surto, mais evidência clínica de duas lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses, com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; ou aguardar novo surto
D) Um surto, mais evidência clínica de uma lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquor e disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses, com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; ou aguardar novo surto

Fonte: Moreira *et al*., (2000); Brasil (2018).

Tabela 2. Escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS).

Escore	Características
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)

4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
7,0	Não anda 5 metros (m) mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+ ou piramidal grau 5 isoladamente)
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
10	Morte por esclerose múltipla

Fonte: Souza (1999).

Terapias para a esclerose múltipla e o uso do interferon-beta

Como opção de tratamento para EM faz-se a administração de interferon-beta (INF-β), uma citocina produzida por células epiteliais e fibroblastos no corpo humano. Ela é subdividida nos tipos INF-β 1a e INF-β 1b. Contudo, esses dois tipos são muito semelhantes, sendo que as diferenças mais importantes entre eles são a substituição de um único resíduo de aminoácido, o fato do tipo 1a ser glicosilado e as vias de administração do INF-β 1a (administrado por via subcutânea, 3 vezes na

semana ou intramuscular 1 vez na semana) e o INF-β 1b (administrado por via subcutânea em dias alternados). O mecanismo de ação do INF-β 1a e INF-β 1b são parecidos, não havendo distinção entre ambos na avaliação dos resultados do tratamento. O mecanismo principal do INF-β é a atenuação da resposta inflamatória desencadeada pela imunidade celular no SNC e será melhor discutido posteriormente. O tratamento com medicamentos com INF-β em sua constituição é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do LME (Laudo para solicitação, avaliação e autorização de medicamentos), que consiste em um formulário oficial padronizado para solicitação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Além disso, esses medicamentos são vendidos no mercado como: Avonex, Rebif, Betaferon (tipos mais comuns comercializados) (BRASIL, 2018; TILBERY *et al*., 2000).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa narrativa realizada no período de junho a julho de 2019, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scielo, PubMed* e biblioteca virtual de saúde (BVS). Foram utilizados os descritores: esclerose múltipla; interferon beta; terapias. Desta busca foram encontrados 18 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; publicados de 2000 a 2019, que abordavam as temáticas desta pesquisa; estudos clínicos do tipo relato de caso, ensaios clínicos e de metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, os quais abordaram a população de pacientes portadores de esclerose múltipla que realizaram tratamento imunossupressor com interferon-beta. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: benefícios de INFβ, fragilidade desta abordagem terapêutica e conclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 3 apresenta os principais artigos utilizados na pesquisa, juntamente com os resultados encontrados.

A EM, embora sem cura específica no momento, tem uma terapêutica que consiste em três objetivos: tratamento dos surtos; prevenção de futuras exacerbações e consequente progressão da doença; tratamento das complicações (espasticidade, tremores, fadiga) (MANFREDONIA *et al*., 2008).

Tabela 3. Dados dos principais referenciais teóricos utilizados.

Autor/ano	Tipo de estudo	População	Resultados
TILBERY *et al.*, 2000	Série de casos	62 pacientes	9 abandonaram o tratamento; 19 realizaram nova ressonância magnética (RM) da cabeça, sendo observada redução do número e volume das lesões desmielinizantes em 10 pacientes. Em 5 pacientes não se notaram alterações significativas; em 4 houve aumento do número de lesões em comparação com o início do tratamento.
ROJAS *et al.*, 2010	Ensaio clínico randomizado	123 pacientes	Um grupo não demonstrou diferenças pelo tratamento com INF-β em relação ao grupo placebo no que tangem à progressão da doença. Em outro, o número de lesões ativas identificadas na RM foi significativamente maior no braço INFβ. O número de participantes com lesões ativas foi maior no braço placebo vs. INF-β em 2 anos.
LA MANTIA *et al.*, 2016	Ensaio clínico randomizado	2904 pacientes	Pacientes designados para INFs (1704) e GA, observou-se que os efeitos dos INFβ e GA no tratamento de pessoas com EM parecem ser semelhantes. Quando o acréscimo de carga de lesão na RM é considerado, os resultados do INFβ mostraram melhor resposta em relação ao GA.
SPESSOTO *et al.*, 2016	Estudo observacional analítico transversal	128 pacientes	80,2% dos pacientes que usaram INFβ relataram que estavam satisfeitos com este tratamento. Não houve diferenças significativas entre as formulações de INFβ em relação à satisfação relatada.
CALABRE *et al.*, 2014	Pesquisa clínica de fase 3 randomizado	1332 pacientes	456 foram tratados com placebo, 438 com INFβ a cada 2 semanas e 438 com INFβ a cada 4 semanas. 57 (11%) dos pacientes tratados com placebo tiveram taxas de recaída versus 35 (7%) recaídas entre os tratados com INFβ a cada 2 semanas e 47 (9%) recaídas entre os tratados com INFβ a cada 4 semanas.
TILBERY *et al.*, 2009	Estudo retrospectivo	392 pacientes	Pacientes tratados com imunomoduladores e 180 com outras drogas, sendo 107 com INFβ-1b subcutâneo, 79 com INFβ-1a intramuscular, 107 com INFβ-1a subcutâneo. Selecionados 276 pacientes que continuaram tratando por 5 anos. Foram relatados efeitos adversos em 42 (47,7%) dos 88 pacientes em uso de INFβ-1b SC, em 41 (54,6%) dos 75 em uso de INFβ-1 a SC, em 16 (25,8%) dos 62 pacientes em uso de INFβ-1a IM. Acredita-se que o aumento das citocinas inflamatórias (IL-6, INF gama e prostaglandinas) e o efeito direto dos imunomoduladores nos neurônios hipotalâmicos sejam as responsáveis por estes sintomas.
PEREIRA, *et al.*, 2012	Estudo coorte prospectivo	91 pacientes	Paciente com esclerose recorrente acompanhados por um período de pelo menos um ano Utilizada a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) para análise dos resultados. Quando a incapacidade crescente foi considerada, os não respondedores foram 3,3%, e, quando adotados os critérios para recidiva e progressão da incapacidade, a não resposta a essa frequência foi de 42,9%. Os pacientes respondentes ultrapassaram 50% em todos os critérios de acordo com a EDSS, mostrando a eficácia do tratamento com INFβ.
PALÁCIO, *et al.*, 2019	Ensaio clínico randomizado	4862 pacientes	Pacientes com EM foram elegíveis para a análise primária e 4217 pacientes com EM Remitente Recorrente (EMRR). A incapacidade dos pacientes reduziu em 28% utilizando o Modelo Multinível, 7% utilizando o Modelo Markov em 2 anos e 24% utilizando o Modelo Markov em 10 anos. Em pacientes de EMRR, 31% melhoraram pelo Multinível e 14% no Markov. A piora da utilidade dos pacientes foi reduzida de 23% a 24% no coorte total e 24% a 31% nos pacientes com EMRR.

O IFN-β foi testado pela primeira vez para o tratamento de EM devido à sua propriedade antiviral, uma vez que, se pensava que a causa da doença era por infecção viral. Hoje, embora as infecções virais sejam consideradas e estudadas, pelo menos como fatores contributivos, o IFN-β é considerado mais como um tratamento imunomodulador e antiproliferativo (AGUIAR *et al*., 2017). O IFN-β é produzido comercialmente em microrganismos como *Escherichia coli*, utilizando a tecnologia de DNA recombinante, sendo chamado de biofármaco. Estima-se que 3 mg de interferon beta pode ser produzido em 1 g de células de *E. coli* (MIRANDOLA *et al*., 2004).

Os principais resultados analisados mostram um aumento significativo na produção citocinas pró-inflamatórias, tais como TNFα e IFNγ no plasma e cultura de leucócitos dos pacientes com EM não tratados. A administração do IFN-β reduz significativamente os níveis das citocinas pró-inflamatórias, além de aumentar a produção anti-inflamatórias como IL-10 e, mais discretamente, TGF-β. Esses dados associados ao acompanhamento clínico dos pacientes, confirmam a eficácia do efeito imunomodulador dessa abordagem terapêutica (ZHANG, 2010).

Além disso, o IFN-β inibe a expressão de moléculas de adesão e a produção de matriz de metaloproteinases (MMP-9) dos leucócitos em nível da barreira hematoencefálica, reduzindo a entrada de linfócitos T no sistema nervoso central (SNC) e a consequente inflamação dos tecidos. Estudos recentes demonstraram que IFN-β inibe a produção de citocinas pelos linfócitos Th17, através da regulação das células dendríticas e dos linfócitos B que desempenham um papel importante no desenvolvimento da resposta autoimune (LA MANTIA *et al.*, 2016).

Benefícios do uso do IFN-β

Quando comparamos o interferon-beta e o acetato de glatiramer (GA) como medicamentos utilizados na terapia de esclerose múltipla, temos que levar em consideração a condição atual em que o paciente se encontra. Para ajudar nas medidas clínicas, os dois tratamentos apresentam semelhante eficácia. No entanto, se na ressonância nuclear magnética for detectado algum tipo de lesão, o efeito dos dois se difere e o IFN é mais efetivo para limitar a carga da lesão em comparação com GA (CALABRESI *et al*., 2014; PEREIRA *et al.*, 2012).

Foi comprovado no artigo de Calabresi *et al.*, (2014), que o uso do IFN-β diminui o número de lesões T2 (um tipo de metodologia de realização da ressonância magnética), relativas à reação inflamatória em 48 semanas. Esse resultado pode ser comprovado por meio da ressonância magnética que indica um menor número de lesões, sendo observado uma "pseudo-atrofia" cerebral que, na verdade, é apenas uma diminuição do volume encefálico após a redução da taxa inflamatória. (PALACE *et al*., 2019; SPESSOTTO *et al*., 2016; ROJAS *et al*., 2010). Estudos comprovam que o uso do IFN-β mostra um efeito significativo no tratamento mantido por 10 anos, sendo percebido inclusive, na qualidade de vida (TILBERY *et al.*, 2009).

Fragilidades dessa abordagem terapêutica

O tratamento com IFN-β apresenta algumas desvantagens, entre elas destaca-se a manifestação de efeitos adversos ao medicamento como: cefaleia, dores musculares, febre, fadiga e

agravamento de sintomas anteriores, além de reações locais. São sintomas, normalmente, transitórios e, na maioria dos casos, podem ser amenizados ao iniciar os medicamentos com doses menores, utilizando-se analgésicos ou deixando as aplicações como a última atividade do dia. [15,19.]

Alguns estudos analisados dividem os efeitos adversos em leves, moderados e graves. De modo que os leves não atrapalham a rotina do paciente e não precisam ter seu uso interrompido. Os efeitos moderados comprometem as atividades diárias, sendo relatado em alguns casos, a necessidade da mudança para outros imunomoduladores. Já as reações graves foram aqueles que interferiram intensamente na vida cotidiana do paciente, por vezes tendo que ser suspenso e substituído por outros medicamentos imunomoduladores. Geralmente os efeitos adversos são considerados leves e transitórios e relacionados à má técnica de aplicação do medicamento. Os pacientes devem receber instruções sobre a preparação e administração de imunomoduladores, mas também é importante avaliar e verificar pessoalmente a técnica de aplicação (ROJAS *et al*., 2010).

CONCLUSÃO

A esclerose múltipla está entre as mais vulneráveis das doenças neurológicas devido à sua cronicidade e por acometer adultos jovens. Em relação ao tratamento, o uso de imunomoduladores tem demonstrado efeitos promissores, sendo o IFN-β uma opção muito utilizada.

A partir desta revisão baseada em estudos que relatam o uso do interferon-beta no tratamento da esclerose múltipla, observou-se que seu uso em pacientes com a forma remitente-recorrente da doença reduziu o número de surtos em uma parcela significativa de pacientes, bem como uma tendência de progressão mais lenta da doença. Vale ressaltar que, a aplicabilidade do IFN-β em medicamentos se mostra como uma forma medicamentosa segura e produz efeitos colaterais transitórios bem tolerados pelos pacientes. Apesar dos diversos benefícios, alguns estudos evidenciaram efeitos adversos relacionados ao uso do IFN-β. Entretanto, na maioria das vezes, são considerados leves e transitórios, frequentemente relacionados à má técnica de aplicação do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; *et al*. Imunologia celular e molecular. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 428

AGUIAR, P.H.P. de.; *et al*. Tratamento de esclerose múltipla com interferon β-1A. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 19, , out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília (DF), 2018.

CALABRESI, P.A.; *et al*. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. The Lancet Neurology, v. 13, n. 7, p. 657-665, July. 2014

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, v. 33, n. 11, p. 1444-1452, Novembro. 1983.

LA MANTIA, L.; *et al*. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 11, n. 11, Nov. 2016.

MANFREDONIA, F.; *et al*. Review of the clinical evidence for interferon β 1a (Rebif®) in the treatment of multiple sclerosis. Neuropsychiatric disease and treatment, v. 4, n. 2, p. 321, Apr. 2008.

MIRANDOLA, S.R.; *et al*. Efeito da imunoterapia com interferon beta na produção de citocinas pelos leucócitos de pacientes portadores de esclerose múltipla. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2004.

MOREIRA, M. A.; *et al*. Esclerose múltipla. Arq Neuropsiquiat, v. 58, n. 2, p. 460-466, jun. 2000.

PALACE, J.; *et al*. Assessing the long-term effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis: final 10-year results from the UK multiple sclerosis risk-sharing scheme. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v. 90, n. 3, p. 251-260, Sept. 2018.

PEREIRA, V.C.S. R.; *et al*. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. Arq. Neuro-Psiquiatr, São Paulo, v. 70, n. 10, p. 774-779, Oct. 2012.

ROJAS, J.I.; *et al*. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. Cochrane database of systematic reviews, n. 1, Jan. 2009.

SILVA, V.M.; SILVA, D.F. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento: artigo de revisão. Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente, v. 2, n. 3, p. 81-90, July. 2014

SOUZA, N.A. de.; OLIVEIRA, E.M.L. de. Considerações Sobre o Tratamento da Esclerose Múltipla, 1999.

SPESSOTTO, C.V.; *et al*. Patients' satisfaction with and views about treatment with disease-modifying drugs in multiple sclerosis. Arquivos de neuropsiquiatria, v. 74, n. 8, p. 617-620, Aug. 2016.

TILBERY, C.P.; *et al*. Efeitos adversos no tratamento da Esclerose Múltipla com drogas imunomoduladoras-experiência em 118 casos. Rev Neuroscience, v. 17, n. 3 p. 220-225, Sept. 2009.

TILBERY, C.P.; *et al*. Interferon beta 1-A na esclerose múltipla: experiência de um ano em 62 pacientes. Arq. neuropsiquiatr, v. 58, n. 2, p. 452-9, June. 2000.

ZHANG, X.; Interferon beta inhibits the Th17 cell-mediated autoimmune response in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery, v. 112, n. 7, p. 641-645, May. 2010.

UTILIZAÇÃO DA INSULINA PARA HIPERTROFIA MUSCULAR EM PRATICANTES DO FISICULTURISMO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto.
[2]Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
[3]Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

AUTORES

BEATRIZ SAEZ BRAGANÇA REZENDE[1]
GABRIELA FREITAS MOREIRA[2]
JOÃO HENRIQUE VILAÇA SANTIAGO[3]
MARIANA SANTOS DE ANDRÈS ABREU[2]

Palavras-chave: *insulina; fisiculturismo; hipertrofia.*

INTRODUÇÃO

Considera-se treinamento resistido (musculação) uma modalidade de exercício físico que tem como finalidade o desenvolvimento e aprimoramento da força, da resistência, da agilidade, além da definição e da estética muscular. Esse treinamento relaciona-se à saúde ao garantir o desenvolvimento musculoesquelético e melhoria do metabolismo basal, colaborando na prevenção de lesões, patologias crônicas e doenças metabólicas (CHAVES, 2007; GIANOLLA, 2003).

Levando em consideração a prática esportiva que mais valoriza o desenvolvimento expressivo da musculatura, o fisiculturismo surgiu com o objetivo de construir e esculpir um novo corpo através da integração multidisciplinar das áreas da medicina, nutrição e do esporte. Partindo do princípio de hipertrofia muscular, muitos amadores e profissionais passaram a buscar substâncias ergogênicas que otimizem esse processo, sendo um deles a administração do hormônio insulina, que além de ser imperceptível nos testes de doping, resulta em melhor performance (ARRAES, 2020; HALUCH, 2017).

A insulina é um hormônio polipeptídico com um elevado potencial anabólico. Produzida pelo pâncreas, ela permite que a glicose entre nas células-alvo, constituindo uma resposta celular e acarretando aumento significativo no transporte e translocação da glicose. Além disso, ela é responsável pelo processo de síntese de esteroides, proteínas, funções vasculares e crescimento (GUYTON, 2017; LIEBERMAN *et al*. 2013).

Procurada pelos atletas por trabalhar de maneira sinérgica com os esteroides e por acelerar o processo de ganho de massa muscular, seu uso acaba sendo abusivo no cenário esportivo. Visto que, a prescrição da insulina é feita apenas por médicos e pelo Comitê Olímpico Internacional (COI). É muito difícil controlar sua revenda para indivíduos não-insulino dependentes, além de que,

os esteroides anabolizantes são considerados compostos tóxicos e, por isso, seu uso errôneo pode acarretar graves consequências (VOLTARELLI *et al.*, 2008).

Este capítulo teve como objetivo o estudo do hormônio da insulina nesse contexto, abordando desde sua produção, mecanismo de ação, uso em atletas até as complicações com a suplementação indevida.

MÉTODO

Durante os dias 18 a 26 de janeiro de 2021 foi realizada uma revisão bibliográfica de materiais publicados nas plataformas *PubMed*, CAPES e *Scielo*, além de livros da área de endocrinologia, imunologia e medicina do esporte. Foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus* tipo 2; *body building;* insulina; síndrome metabólica.

Desta busca resultaram 42 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção. Critérios de inclusão: publicações a partir do ano de 1990, relacionadas às áreas médica e esportiva, disponíveis gratuitamente e escritas nas línguas portuguesa ou inglesa. Critérios de exclusão: publicações pouco relevantes para o tema abordado, com mais de 30 anos de publicação e que não estavam disponíveis gratuitamente para os autores.

Dessa seleção, foram obtidos 28 materiais, posteriormente submetidos à leitura aprofundada para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos em forma de categorias abordando as temáticas da fisiologia da insulina e resistência insulínica e uma figura que contempla a relação entre a inflamação no diabetes tipo 2 com a resistência à insulina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insulina na fisiologia

A insulina é um hormônio proteico sintetizado e liberado pelas células beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas, em resposta à ingestão de carboidratos, promovendo o uso de glicose como fonte de energia, estimulando o armazenamento de glicogênio e gordura. Sua ação na célula tem início quando se liga ao receptor na membrana plasmática que, gerando alterações no metabolismo da célula-alvo, desencadeia uma resposta celular (GUYTON, 2017). Esse receptor é um componente fixo da membrana e está presente na maioria dos tecidos dos mamíferos. A quantidade de receptores expressos na membrana varia para cada tipo de célula e, por isso, varia também a intensidade da resposta à ação hormonal (HABER, 2001).

Após se ligar ao receptor de membrana, a insulina gera um sinal que age sobre os lipídios, na glicose e na síntese e o metabolismo de proteínas, dando início a uma série de reações metabólicas e de crescimento, atuando em quase todos os tecidos do organismo, especialmente no fígado, músculos esqueléticos e o tecido adiposo. A ação insulínica pode ser impactada de várias formas devido a fatores circulantes e fisiológicos que podem afetar desde sua secreção até o seu funcionamento. Como por exemplo, o envelhecimento e a gravidez, que são condições fisiológicas

que podem causar resistência insulínica. Esta também pode ser causada por fatores extrínsecos, como a administração em excesso de glicocorticóides, glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento (LIEBERMAN *et al.*, 2013; HABER, 2001).

O glucagon é o principal hormônio contrarregulador da insulina, isso significa que se encontra em menor concentração após uma refeição e aumentado durante o jejum, quando os níveis de glicose estão baixos, ao contrário da insulina. Sua ação principal consiste na promoção de vias geradoras de glicose a partir de reservas como o glicogênio e os lipídios, processos denominados glicogenólise e gliconeogênese, respectivamente (LIEBERMAN *et al.*, 2013; HABER, 2001).

Mecanismos de captação da glicose pelo músculo

O tecido muscular esquelético produz a energia necessária para o seu funcionamento a partir da glicose e da fosforilação do fosfato de creatina (CrP). Além disso, quantidades de outros substratos utilizados para a produção de ATP, como o próprio CrP, o glicogênio e triglicérides, também podem ser armazenados no músculo. De forma geral, o principal armazenamento energético do corpo é feito no tecido adiposo, sob a forma de triacilglicerol (TAG) no citoplasma dos adipócitos. O fosfato de creatina é utilizado nas vias anaeróbias, que são utilizadas como uma resposta imediata à demanda energética de exercícios com elevada aplicação de força ou potência muscular. Entretanto, essas vias não são capazes de sustentar o aporte energético por mais que três minutos, então são utilizadas outras vias para a obtenção de energia, como a via glicolítica e a respiração mitocondrial (ANDRADE; DE LIRA, 2016).

Em situações de jejum ou de grande demanda energética, como no exercício físico prolongado, há mobilização de energia através da lipólise, estimulada pela adrenalina e noradrenalina, onde o TAG é degradado em glicerol e ácidos graxos livres e transportados pela corrente sanguínea para o fígado, onde esses substratos são metabolizados pelos hepatócitos em glicose e corpos cetônicos (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006).

Assim que o músculo entra em atividade há mobilização de glicose do sangue, pois o consumo de ATP pela fibra aumenta, sendo necessário um ajuste da ressíntese de ATP conforme a demanda energética (ANDRADE; DE LIRA, 2016). A captação de glicose pelo músculo esquelético acontece por difusão facilitada que depende da expressão do receptor GLUT4 na membrana da fibra muscular e da presença de gradiente de difusão favorável para a entrada de glicose na célula (RICHTER; HARGREAVES, 2013). Em repouso, a fibra muscular esquelética apresenta poucos transportadores GLUT4 em sua membrana. Estes ficam armazenados em vesículas no interior da célula, até que um sinal promova a translocação destes até a superfície da fibra. Esse sinal pode ser a contração muscular no exercício físico ou a ligação da insulina no receptor da membrana plasmática da célula muscular (ANDRADE; DE LIRA, 2016).

Durante o exercício físico a glicose é utilizada pela fibra de forma independente da insulina (LIMA-SILVA *et al.*, 2007). No meio intracelular, a glicose é fosforilada em glicose-6-fosfato (G-6-P), em uma reação catalisada pela enzima hexoquinase - HKII. Esse é o primeiro passo da metabolização da glicose, seja pela via glicolítica ou pela via oxidativa. Acredita-se que a modulação da mobilização de glicose durante o exercício físico dependa da concentração

intracelular de G-6-P. O aumento da concentração de G-6-P, secundária à maior atividade metabólica do músculo, tem uma ação inibitória sobre a HKII. À medida que esse substrato é consumido, a inibição da hexoquinase é aliviada e a célula retoma a fosforilação da glicose. Isso diminui a concentração intracelular de glicose, e cria um gradiente favorável para a sua translocação de fora para dentro da célula (RICHTER; HARGREAVES, 2013).

A prática de exercícios físicos está relacionada ao aumento da expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular dos transportadores GLUT4 na fibra esquelética. Isso significa que a prática de exercícios físicos favorece a captação de glicose do sangue, tanto por aumentar a quantidade de receptores transportadores de glicose na membrana, quanto por modular os mecanismos de sinalização da insulina. Condição que aumenta a sensibilidade da fibra ao hormônio, fazendo com que a resposta celular seja mais intensa quando ocorrer a ligação entre a insulina e seu receptor (ROPELLE *et al.*, 2005).

A liberação de insulina pelo pâncreas se dá em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose, logo, a mobilização de glicose pelo músculo esquelético pela via insulínica ocorre mais durante o período pós-prandial, direcionada para a recuperação dos estoques locais de glicogênio (ANDRADE; DE LIRA, 2016). A insulina reduz a produção de glicose pelo fígado e aumenta a captação periférica, principalmente nos adipócitos e no músculo esquelético, aumentando a expressão de GLUT4 neste último. Estudos sugerem que os receptores mobilizados pela insulina e pelo exercício físico são provenientes de *pools* de vesículas diferentes. Isso sugere que os efeitos da insulina e do exercício físico são sinérgicos para a captação de glicose pelo músculo (ROPELLE *et al*., 2005).

Utilização da insulina exógena associada ao GH

A insulina, além de ser responsável pela síntese de proteína, evita a proteólise e a degradação metabólica de glicogênio, o que a torna necessária para o crescimento estatural e metabólico. No meio esportivo do fisiculturismo, o uso da insulina exógena associada ao hormônio do crescimento (GH) é comum, pois essa associação gera um sinergismo favorável ao anabolismo e à hipertrofia muscular (LAMOUNIER *et al*., 2005).

O GH é secretado pela adenohipófise e age sobre seu receptor GHR, sobre os hepatócitos e tecidos periféricos, estimulando a produção do hormônio *Insulin-Like Growth Factor* 1 (IGF-1). Esse último hormônio estimula a síntese de proteínas em todos os tecidos do corpo, com destaque para o músculo esquelético, por isso é desejado para os objetivos do fisiculturismo (COSTENARO, *et al*, 2010).

O GH age estimulando a lipólise com aumento da liberação de ácidos graxos livres na corrente sanguínea. Os ácidos graxos livres (AGL) e a glicose competem pelos mesmos sítios de ligação no músculo esquelético, o que induz à resistência insulínica nesse tecido. Além disso, os AGL têm papel inibitório sobre algumas enzimas glicolíticas e inibem a captação sérica de glicose. Ele ainda estimula a formação de glicose a partir da quebra de gordura (gliconeogênese) e inibe a formação de glicogênio muscular. Tudo isso contribui para um quadro hiperglicêmico com resistência à ação da insulina (COSTENARO, *et al.*, 2010).

A partir disso, é possível concluir que o GH induz indiretamente a síntese proteica no músculo esquelético, mas prejudica seu aporte energético, uma vez que, atrapalha a captação de glicose e inibe a síntese de glicogênio muscular. O músculo com pouca reserva de glicogênio apresenta menor capacidade de resistência e potência no exercício (ANDRADE; DE LIRA, 2016). Por causa desse mecanismo de ação, o hormônio do crescimento é considerado um hormônio diabetogênico e seu excesso pode causar alterações metabólicas semelhantes àquelas diagnosticadas em portadores de diabetes tipo II (GUYTON, 2017). Visando compensar esse efeito indesejado do GH, alguns esportistas do fisiculturismo associam o hormônio à insulina exógena (ANDRADE; DE LIRA, 2016).

É de extrema importância o acompanhamento profissional para a prescrição da dosagem correta dos hormônios quando o objetivo é a hipertrofia, pois um desequilíbrio desses hormônios pode prejudicar o metabolismo do corpo como um todo, além do potencial risco de causar o efeito oposto ao desejado.

Resistência periférica à insulina

Entende-se a resistência periférica à insulina como um distúrbio metabólico relacionado à redução da sensibilidade do organismo em reconhecer e responder à insulina responsável pelo controle glicêmico, ou seja, mesmo que haja um nível elevado de insulina, a resposta ao hormônio e seus efeitos são diminuídos. Ainda não existem informações precisas sobre a origem desse distúrbio no organismo humano, porém as causas mais aceitas atualmente se referem à regulação negativa por outros hormônios como GH, falhas genéticas relacionadas aos receptores de insulina e anormalidades no funcionamento da proteína GLUT-4. Vários são os fatores que podem desencadear o início do processo de resistência à insulina, como por exemplo: distúrbios do sono, gravidez, estresse, infecções, hipertensão arterial, sedentarismo e principalmente a obesidade (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; WILCOX, 2005).

Em resposta ao aumento da glicemia no organismo, o pâncreas produz e secreta insulina como forma de controlar a quantidade de glicose circulante. Na musculatura, a insulina será responsável por garantir o suprimento energético por possibilitar o transporte da glicose para o meio intracelular, enquanto nos adipócitos, ela será responsável pela liberação de adipocinas, dentre as quais se destacam o TNF-alfa e resistina. Estas adipocinas, por sua vez, são responsáveis por criar um *feedback* negativo à captação de glicose pelo músculo por meio da inibição dos receptores de insulina (LAMOUNIER *et al*., 2005; WILCOX, 2005).

Em uma situação em que a glicemia se mantém alta por um longo período, o pâncreas entende, erroneamente, que há falta de insulina e aumenta ainda mais a produção do hormônio. Concomitantemente, é aumentada a produção das adipocinas pelas células adiposas que irão inibir ainda mais a ação da insulina no músculo esquelético. Dessa forma, quanto maior for a inibição do músculo em captar a insulina, maior será a quantidade de glicose circulante, gerando assim, uma situação de hiperglicemia e hiperinsulinemia, mantidas por um ciclo onde o pâncreas produz cada vez mais insulina e a célula capta cada vez mais lentamente esse hormônio, devido inibição

provocada pelas adipocinas pró-inflamatórias (LAMOUNIER *et al.*, 2005; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Com o tempo, a resistência se torna tão importante que, independentemente da produção pancreática, já sobrecarregada, não é possível realizar o controle glicêmico. Como as células β não conseguem compensar a resistência à insulina, elas se deterioram e passam a apresentar diminuição da sensibilidade à glicose, piorando a hiperglicemia e reforçando o ciclo.

Resistência insulínica e a inflamação

Os músculos esqueléticos são os principais responsáveis por captar a glicose no sangue e transformá-la em energia para o seu funcionamento. O músculo resistente à insulina apresenta uma resposta à ação do hormônio atenuada se comparada com um músculo normal. Isso tem um grande impacto sobre a glicemia do corpo, uma vez que, os músculos esqueléticos são responsáveis por aproximadamente 75% da função de captação de glicose do sangue (KOISTNEN; ZIERATH, 2009). As funções do tecido adiposo e do fígado também podem ser comprometidas diante da resistência insulínica. A menor atividade de captação de glicose no sangue por parte do músculo provoca hiperglicemia que, por sua vez, serve de estímulo para a maior produção de insulina pelo pâncreas. No fígado resistente à insulina há comprometimento da função do hormônio em inibir a gliconeogênese, bem como há prejuízo no estímulo da captação de glicose pelos adipócitos e na função de supressão da lipólise dos mesmos, o que favorece o quadro hiperglicêmico e desenvolvimento do tecido adiposo (O' NEILL, 2013).

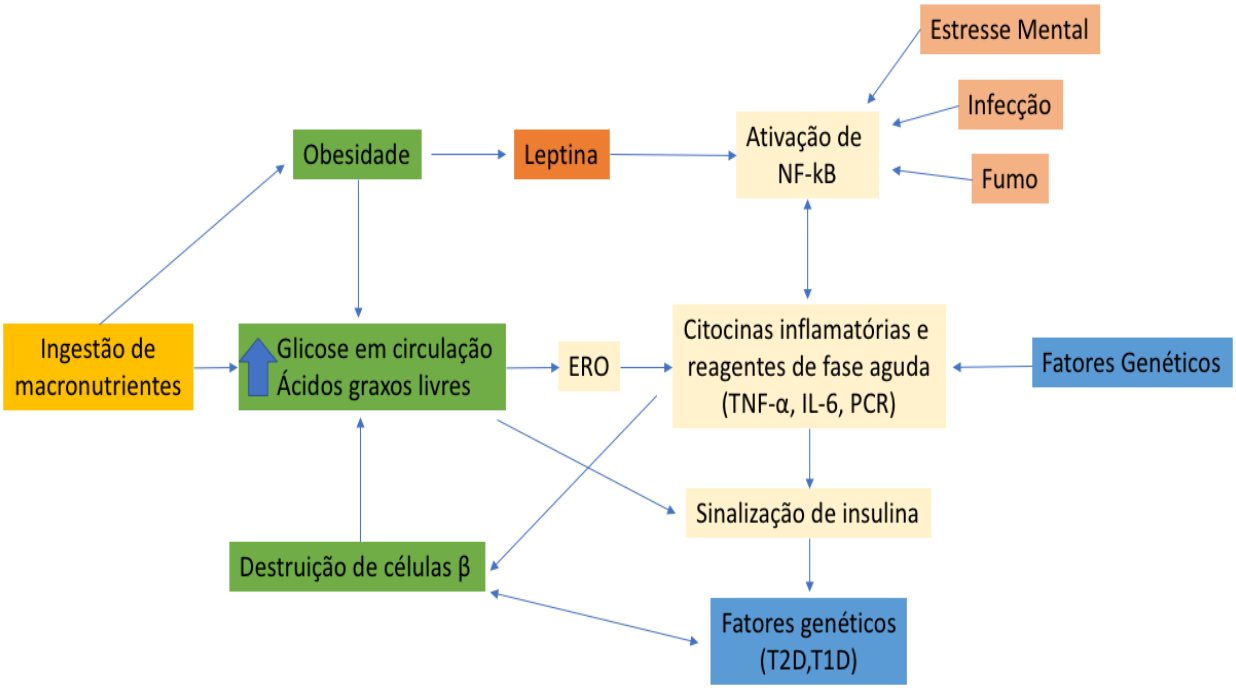
A hiperglicemia é um fator pró-inflamatório pois promove o aumento de mediadores inflamatórios e a auto-oxidação das moléculas de glicose que liberam radicais livres com importante potencial de lesão celular. Além disso, a hiperglicemia causa hiperplasia dos adipócitos que, apesar de exercer um importante papel endócrino, passam a liberar citocinas pró-inflamatórias em demasia, com destaque para o TNF-alfa. Em inflamações crônicas de baixo grau são encontrados níveis elevados de TNF-alfa, IL-1 e proteína C reativa (PCR). A PCR é um marcador inflamatório importante e está relacionado à lesão tecidual e aos eventos cardiovasculares. A IL-1, por sua vez, é liberada por macrófagos e age sobre as células beta pancreáticas estimulando a liberação de insulina e tem um papel importante na estimulação da captação de glicose pelas células imunitárias (GOMES; ACCARDO, 2019; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Levando em consideração esse contexto, pode-se dizer que a inflamação ocorre por dois mecanismos distintos, ambos associados à resistência periférica à insulina: a ingestão excessiva de glicose e macronutrientes, causando estresse oxidativo e consequentes alterações inflamatórias; aumento da concentração de TNF-α e IL-6, decorrente da atividade metabólica dos adipócitos (DANDONA, 2004).

O TNF-α causa uma inibição da auto fosforilação de resíduos de tirosina do receptor de insulina (IR) e uma indução de fosforilação da serina do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) que, por sua vez, causa fosforilação de serina do IR em adipócitos e inibe a fosforilação de tirosina. Nas células endoteliais aórticas, o TNF-α não apenas suprime a fosforilação da tirosina, mas também suprime a expressão do próprio IR. Mais recentemente, o IL-6 demonstrou inibir o

sinal de transdução da insulina em hepatócitos. Este efeito está relacionado com a SOCS-3 (supressor de sinalização de citocina 3), uma proteína que se associa ao IR, inibe sua autofosforilação, a fosforilação de tirosina do IRS-1, a associação da subunidade p85 da PI3K (fosfatidilinositol-3-quinase) para IRS-1 e a subsequente ativação da proteína quinase B que desempenha um papel fundamental em vários processos celulares, como por exemplo, o metabolismo da glicose (DANDONA, 2004). A Figura 1 esquematiza a relação entre a inflação no diabetes tipo 2 e a resistência insulínica.

Figura 1. Relação entre inflamação no diabetes tipo 2 com a resistência à insulina.



Fonte: Dandona (2004).

Observa-se na Figura 1 a indução da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e da inflamação (ativação de NF-kB) através da ingestão de macronutrientes, obesidade, ácidos graxos livres, leptina, infecção, tabagismo, estresse mental e fatores genéticos. A interferência com a sinalização de insulina (resistência à insulina) leva à hiperglicemia e alterações pró-inflamatórias. O aumento do fator de necrose tumoral-a (TNF-a) e interleucina-6 (IL-6), também levam à inibição da sinalização à insulina e resistência à insulina. A inflamação nas células β leva à disfunção das mesmas que, em combinação com a resistência à insulina leva ao diabetes tipo 2.

A resistência insulínica pode desencadear vários distúrbios, destacando-se o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica em maior frequência. Alguns dos outros distúrbios associados à resistência insulínica como hipertensão, síndrome do ovário policístico (SOP), aterosclerose, doença hepática gordurosa não alcoólica, certas formas de câncer e SAOS serão discutidos a seguir.

Aterosclerose

Uma importante implicação no relacionamento entre inflamação, obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 é a aterosclerose, sendo responsável pela principal causa de morte (infarto agudo do miocárdio) nesta população de pacientes, configura-se como um processo inflamatório. A ativação de mecanismos pró-inflamatórios e o acúmulo de monócitos e macrófagos na túnica íntima (além da infiltração de lipídios) são características da aterosclerose. Um aumento na concentração plasmática de mediadores inflamatórios como CRP e IL-6, aumenta o risco de complicações ateroscleróticas como o infarto agudo do miocárdio. Assim, a inflamação está subjacente à insulina e à aterosclerose. Um mecanismo que pode conectar esses recursos é o efeito anti-inflamatório e potencial anti aterosclerótico da insulina, em que na presença de resistência levará a um estado pró-inflamatório (DUNCAN *et al*., 2003; SCHMIDT *et al*., 1999).

Diabetes tipo 2

Diabetes *mellitus* é um distúrbio caracterizado pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia). Pode ocorrer devido a defeitos na secreção ou na ação da insulina produzida no pâncreas pelas células beta (β). O diabetes tipo 2 pode ocorrer devido à predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina ou pela predominância de um defeito secretório das células beta associado à resistência insulínica. Os defeitos primários na ação da insulina parecem estar nas células musculares e adipócitos com a translocação de GLUT 4 prejudicada, resultando em prejudicado transporte de glicose mediado por insulina (CARVALHEIRA, 2006).

A hiperinsulinemia compensatória se desenvolve inicialmente, mas a primeira fase da secreção de insulina é perdida no início do distúrbio. Como as células β não conseguem compensar a resistência à insulina prevalecente, a tolerância à glicose diminui e o diabetes se desenvolve. Conforme os níveis de glicose aumentam, a função das células β se deteriora ainda mais, com diminuição da sensibilidade à glicose e piora da hiperglicemia (VILAR, 2020).

Síndrome metabólica

Pode-se dizer que a síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco lipídicos e não lipídicos de origem metabólica. Seus principais fatores de risco incluem a predisposição genética subjacente à resistência à insulina, inatividade física e a ingestão excessiva de calorias. Os critérios diagnósticos para síndrome metabólica requerem três das seguintes condições:

Obesidade Abdominal	Homens: circunferência da cintura > 102 cm Mulheres: circunferência da cintura > 88 cm
Glicose de jejum	≥ 110 < 126 mg / dl

Pressão arterial	≥ 130/80 mmHg
Triglicerídeos	> 150 mg / dl
Colesterol HDL	Homens < 40 mg / dl Mulheres < 50 mg / dl

Fonte: Carvalheira (2006).

Dislipidemia

A dislipidemia, associada à resistência insulínica é caracterizada por níveis elevados de triglicerídeos em jejum, lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos pós-prandiais elevados, colesterol HDL baixo e pequenas partículas densas de LDL. A apolipoproteína B (apo B) está tipicamente associada ao colesterol LDL, porém, na dislipidemia aterogênica resistente à insulina, devido ao aumento da liberação de ácidos graxos livres para o fígado, há uma superprodução de apo B e aumento da síntese de triglicerídeos VLDL. As pequenas partículas densas de LDL são consideradas como mais aterogênicas, possivelmente devido à maior propensão à oxidação e de apo B. Em comparação com estados não resistentes à insulina, um determinado nível de colesterol LDL representa um número maior de apo B, contendo pequenas partículas densas de LDL, ocasionando em um risco aumentado (CARVALHEIRA, 2006).

Hipertensão

Sabe-se que existe uma forte correlação da pressão arterial com o peso corporal. A hipertensão essencial foi associada à resistência à insulina em até 50% dos casos. Um dos motivos envolve o aumento da retenção renal de sódio e o aumento da atividade do sistema nervoso simpático em decorrência da hiperinsulinemia compensatória (CARVALHEIRA, 2006).

Síndrome do ovário policístico (SOP)

Defeitos geneticamente determinados na transdução do sinal da insulina têm sido descritos na SOP, com resistência à insulina precedendo as manifestações clínicas. A deterioração adicional na sensibilidade à insulina ocorre com o surto de crescimento do adolescente e o desenvolvimento da obesidade. A hiperinsulinemia compensatória acarreta uma disfunção ovariana, devido ao aumento da secreção hipofisária de LH e a produção de andrógenos pelas células da teca do ovário. Além disso, a hiperinsulinemia também suprime a produção de SHBG (globulina de ligação de hormônios sexuais) pelo fígado, elevando ainda mais os andrógenos livres e, consequentemente, agravando ainda mais a resistência à insulina. As modalidades terapêuticas que reduzem a resistência à insulina geralmente resultam em melhorias na função ovariana. Estes incluem perda de

peso, exercícios e agentes farmacológicos sensibilizadores de insulina como a metformina e a troglitazona (CARVALHEIRA, 2006).

Doença hepática gordurosa não alcoólica

A resistência periférica à insulina na gordura e nos músculos leva ao aumento da liberação de ácidos graxos livres para o fígado, aumentando a síntese de triglicerídeos. O fígado gorduroso se desenvolve quando a síntese hepática de triglicerídeos excede a síntese hepática e a exportação de triglicerídeos VLDL. Com isso, a DHGNA pode progredir para esteatose hepática não alcoólica, esteatohepatite, fibrose ou cirrose, representando aumento do dano hepático (CARVALHEIRA, 2006).

Câncer

A resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória tem sido observada como fator de risco para alguns cânceres, incluindo câncer de cólon, endométrio, de mama, pancreático e de células renais. No caso do câncer de cólon é proposto que a hiperinsulinemia causada pela resistência à insulina gera a elevação dos níveis de IGF-1, o que resulta na proliferação de células epiteliais intestinais, alterações no NF-kB e na sinalização do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma, influenciando na agregação de colonócitos. Além dos efeitos mitogênicos da própria insulina, os efeitos da resistência insulínica sobre a função ovariana e o metabolismo dos hormônios sexuais, juntamente com os baixos níveis de SHBG que elevam os níveis de hormônios biodisponíveis, também podem contribuir para a carcinogênese (CARVALHEIRA, 2006).

Síndrome da apneia obstrutiva do sono - SAOS

A SAOS é geralmente considerada uma complicação da obesidade manifestada por obstrução mecânica do trato respiratório superior durante o sono. No entanto, existem algumas evidências sugerindo que a SAOS pode ser uma condição sistêmica relacionada à resistência à insulina. No entanto, a fragmentação do sono e a hiperexcitação resultantes podem promover resistência à insulina por meio da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Apesar de esses estudos não excluírem a resistência à insulina como fator contribuinte para a AOS, existem vários mecanismos pelos quais a SAOS pode contribuir para a resistência à insulina, como a presença de hiperatividade do sistema nervoso simpático observada na síndrome (CARVALHEIRA, 2006).

CONCLUSÃO

Constatou-se que a insulina é procurada pelos atletas por trabalhar de maneira sinérgica com os esteroides e por acelerar o processo de ganho de massa muscular, por meio de um aumento da capacidade do músculo esquelético em captar a glicose e, consequente, um aumento da reserva de

glicogênio muscular. Isso aumenta a performance do músculo no exercício, pois fornece substrato energético e posterga a fadiga.

Porém, a utilização da insulina em indivíduos não insulinodependentes pode acarretar o desenvolvimento da resistência à insulina nos tecidos-alvo, secundária à superexposição destes ao hormônio, afetando o funcionamento metabólico do músculo, fígado e do tecido adiposo. Além de contribuir para o aumento da liberação de citocinas pelo tecido adiposo e desencadeamento de um quadro inflamatório sistêmico. A resistência à insulina gera, de forma compensatória, hiperglicemia e hiperlipidemia devido à redução do seu efeito inibitório sobre a gliconeogênese hepática e do seu efeito estimulador de captação de glicose sobre o músculo esquelético.

Diante disso, seu uso deve ser feito com cautela e requer um acompanhamento médico regular, além de uma prescrição adequada. Assim, evita-se a ocorrência de reações adversas como o desenvolvimento de resistência insulínica e suas complicações como o diabetes tipo 2, a síndrome metabólica, a hipertensão arterial, a SOP, a doença hepática gordurosa não alcoólica e o câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, M.S.; DE LIRA, C.A.B. Fisiologia do Exercício. 1ª ed. Barueri: Editora Manole, 2016.

ARRAES, C.T.; MÉLO, R.S. Negociando limites, manejando excessos: vivências cotidianas de um grupo de fisiculturistas. Movimento, v. 26, n. 26051, p. 2-16, jul. 2020.

CARVALHEIRA, J. B.C.; SAAD, M. J.A. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 360-367. Abr. 2006

CHAVES, C.R.M.M.; *et al*. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 7, n. 3, p. 245-250, Set. 2007.

COSTENARO, F.; *et al*. Diabetes melito e acromegalia: interações entre hormônio de crescimento e insulina. Clinical e Biomedical Research, v. 30, n. 4, p. 321-326, jan. 2011.

DANDONA, P. *et al*. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends in immunology. Amsterdam, v. 25, n. 1, p. 4-7, jan. 2004.

DUNCAN B.B., *et al*. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. Porto Alegre, v. 52, n. 7, p. 1799-1805, jul. 2003.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; *et a*l. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo, v. 50, n. 2, abr. 2006.

GOMES, B.F.; ACCARDO, C.M. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. Einstein, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 1-5, fev. 2019.

GUYTON, H. Tratado de Fisiologia Médica. 13ª ed. Guanabara Koogan, Brasil, 2017.

HABER, E.P.; *et al* . Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 219-227, jun. 2001.

HALUCH, D. Hormônios no fisiculturismo: história, fisiologia e farmacologia. Florianópolis: Letras Contemporâneas, 1ª ed. p. 264, 2017.

HOTAMISLIGIL, G.S.; *et al*. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-a. Journal of Clinical Investigation, v. 94, p. 1543-1549, out. 1994.

HOPPEN, A. Tratamento com hormônio do crescimento: baixa estatura versus envelhecimento. Revista Conhecimentos Online, v. 1, n. 2, p. 2-3, mar. 2010.

KOISTINEN, H.A.; ZIERATH, J.R. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. Annals of Medicine, v. 34, n. 6, p. 410-418, July, 2009.

LAMOUNIER, J.A.; *et al.* Síndrome metabólica. Revista Médica de Minas Gerais, v. 13, n. 1, p. 29-34, jan/marc. 2005.

LIEBERMAN, M. Marks' Basic medical biochemistry: a clinical approach. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams e Wilkins, 2013. Cap. 19, p.827-850.

LIMA-SILVA, A.E.; *et al.* Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. Revista de Nutrição, Campinas, v. 20, n. 4, p. 417-429, jul./ago. 2007.

O' NEILL, H.M. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. Diabetes & Metabolism Journal, v. 37, n. 1, p. 1-21, Feb. 2013.

PAULI, J.R., et. al. Treinamento físico e administração de insulina: efeitos sobre o metabolismo de carboidratos e proteínas. Motriz. UNESP-Rio Claro, v. 9, n. 2, p. 71-74, mai/ago. 2003.

PETERSEN, A.M.W.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. Journal of Applied Physiology, Copenhagen, v. 98, p. 1154-1162, Apr. 2005.

RICHTER, E.A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4 and skeletal muscle glucose uptake. Physiological Reviews, Rockville, v no. 93, n. 3, p. 993-1017, jul. 2013.

ROPELLE, E. R. *et al*. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. Motriz, Rio Claro, v. 11, n. 1, p. 49-55. jan./abr. 2005.

SANTOS, C. M., Marcadores inflamatórios TNF- , IL- 6 E IL-10, após atividade física de alta intensidade em adultos jovens: revisão de literatura. Monografias de Especialização em Fisioterapia Esportiva – UFMG. Belo Horizonte, 2017.

SILVA JR., A.J.; *et al* . Estudo do comportamento cortisol, GH e insulina após uma sessão de exercício resistido agudo. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 21-25, fev. 2014.

SCHMIDT, M.I.; *et al*. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. Lancet, v. 353 n. 9165, p. 1649–1652. May. 1999.

VILAR, L. Endocrinologia Clínica, 7ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2020.

VOLTARELLI, F.A.; *et.al.* Administração de Insulina para treinamento de Força. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo, v. 2, n. 12, p. 623-628. nov/dez. 2008.

WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. The Clinical Biochemist. Reviews, v. 26, n. 2, p. 19-39. May. 2005.

EFEITOS ENDOCRINOLÓGICOS DECORRENTES DO USO DE IMUNOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte
[2] Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Mestrado em Clínica Médica UFMG. Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Doutorado em Ciências Biológicas pela UFMG e Columbia. Pós-Doutorado Columbia University. Professora da disciplina de Endocrinologia no curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.

AUTORES

ALICE MACIEL DE LACERDA[1]
ARTUR MOREIRA RODRIGUES[1]
BÁRBARA RIBEIRO DINIZ[1]
BRUNA PEREIRA VILAÇA[1]
MATHEUS ÁLVARO COLBERT CÂMARA[1]
LORENA TERRA CAMPOS[1]
PEDRO ALCÂNTARA ANTUNES LOPES[1]
BÁRBARA CAMPOLINA CARVALHO[2]

Palavras-chave: *câncer; imunoterapia; efeitos adversos; endocrinologia.*

INTRODUÇÃO

O sistema imune é composto pela atividade síncrona de uma rede de órgãos, células e moléculas que tem por finalidade manter a homeostasia do organismo, combatendo as agressões em geral. Um importante componente desse complexo são os *checkpoints* imunológicos ou ponto de verificação imunológico, definidos como moléculas expressas sobretudo em linfócitos, capazes de regular a resposta imune. Nesse sentido, inibidores de *checkpoints* (ICPis) tem sido estudados na última década como drogas capazes de "acelerar" ou "retirar o freio" do sistema imunológico, possibilitando a destruição de células tumorais. Tal terapêutica, conhecida como imunoterapia, possui um papel crescente no tratamento oncológico (CHANG *et al.*, 2018).

A imunoterapia consiste no uso de anticorpos contra os *checkpoints* que bloqueiam a atividade antitumoral do sistema imunológico, como o antígeno 4 de linfócito T citotóxico (anti-CTLA-4) e anticorpos contra a proteína 1 de morte celular programada (anti-PD-1) (ILLOUZ *et al.*, 2017). Alguns imunoterápicos como o ipilimumabe, atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, pembrolizumabe e nivolumabe, tornaram-se pilares no tratamento de diversos tipos de cânceres, incluindo: melanoma, câncer de bexiga, de pulmão de não pequenas células e linfoma de Hodgkin (SPIERS *et al.*, 2019).

Apesar do uso de ICPis ter se mostrado bastante efetivo no tratamento oncológico, o bloqueio dos *checkpoints* imunológicos leva a uma ampla gama de toxicidades inflamatórias,

coletivamente referidas como eventos adversos relacionados ao sistema imunológico (irAEs). Essas toxicidades podem afetar qualquer sistema, embora a maioria ocorra em órgãos de barreira (por exemplo, mucosa gastrointestinal ou pulmonar) ou em glândulas endócrinas (DOUGAN; PIETROPAOLO, 2020).

O sistema endócrino pode ser acometido de diversas maneiras. Os efeitos adversos mais comumente descritos relacionam-se a quadros de hipofisite, disfunção tireoidiana, diabetes *mellitus* autoimune e insuficiência adrenal primária. Visto que, a imunoterapia gradualmente conquista espaço no tratamento oncológico e obtém resultados satisfatórios.

Este artigo teve como principal objetivo, discutir as múltiplas complicações endocrinológicas desencadeadas pelos imunoterápicos no tratamento oncológico nas mais recentes e confiáveis fontes, bem como o seu manejo e impacto na saúde do paciente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de dezembro de 2020 à janeiro de 2021, através do levantamento bibliográfico nas bases de dados do PubMed e Scielo. Foram utilizados os seguintes descritores: cancer; *immunotherapy; endocrine; toxicity*. Esta busca resultou em 56 referências bibliográficas que foram submetidas aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: publicações que se enquadram nas seguintes categorias: ensaio clínico, livros e documentos, metanálise, ensaio controlado randomizado, revisão sistemática; publicadas entre os anos de 2015 e 2020; nos idiomas em língua inglesa e espanhola. Os critérios de exclusão foram textos que não atenderam aos objetivos do presente estudo e demais requisitos de seleção estabelecidos. Dessa forma, foram selecionados 21 artigos dentro desses critérios para compor o capítulo.

Após a seleção dos estudos foram realizadas as etapas: leitura investigativa e minuciosa para a escolha dos conteúdos para atender aos objetivos e tema desta revisão. Os autores foram responsáveis por selecionar os estudos por meio de protocolo padronizado, estabelecido em consenso antes das buscas nas bases de dados.

Ao final destas etapas, constituiu-se um agrupado dos temas mais abordados que foram apresentados e discutidos nas seguintes categorias: mecanismos de ação dos imunoterápicos no tratamento do câncer; principais efeitos endocrinológicos decorrentes do uso de imunoterápicos; definição, incidência, quadro clínico, diagnóstico e o manejo das principais endocrinopatias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de ação dos imunoterápicos utilizados no tratamento do câncer

O sistema imunológico é capaz de reconhecer e diferenciar células próprias e estranhas, assim como as que sofrem algum tipo de lesão, como as que estão infectadas por agentes externos ou sofrem transformação neoplásica. Para isso, esse sistema utiliza antígenos de membrana

expressos pelas células sadias, chamado complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Paralelamente a esse complexo e de forma complementar, existe o sistema de *checkpoints*, essenciais para os linfócitos, leucócito da imunidade adaptativa não reconhecerem células próprias como invasoras, proporcionando que o sistema imune seja tolerante aos antígenos próprios e não cause auto reação (FERRARI *et al.*, 2018).

Os imunoterápicos atuam sobre estes *checkpoints* imunológicos, moléculas acopladas à membrana celular dos linfócitos T. Funcionam como receptores de membrana e, a depender de seu subtipo, podem provocar ativação ou inibição da atividade linfocítica. Entre os ativadores dos linfócitos, aumentando sua atividade imunológica, destacam-se o CD28, CD27, ICOS, entre outros. Há ainda *checkpoints* que, ao se ligarem a antígenos de outras células, provocam inibição do linfócito T, como o CTLA-4 e o PD-1, identificando o ligante como natural e não patogênico (CHANG *et al.*, 2018).

Células apresentadoras de antígenos (APC) podem expressar antígenos do tipo B7 que se ligam ao receptor CTLA-4 dos linfócitos, inibindo sua ativação. O receptor PD-1 promove a apoptose da célula que o estimula e está relacionado à supressão da atividade inflamatória ao promover a sobrevida de linfócitos T moduladores (FERRARI *et al.*, 2018). Os ligantes do PD-1 (PD-L1 e PD-L2), expressos em diferentes tipos celulares, incluindo células tumorais, também inibem a ativação dos linfócitos T ao se ligarem ao PD-1 (FERRARI *et al.*, 2018).

Para evadir o sistema imune, antígenos presentes na superfície de células tumorais ligam-se aos receptores CTLA-4 e PD-1, de modo a inibir a ativação linfocítica (KONDA *et al.*, 2017). Assim, o uso de imunoterápicos, ou seja, anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1, constitui a terapia promissora no tratamento de diversos tipos de cânceres, pois inibem os *checkpoints* que desativam o sistema imune, aumentando a resposta imune do paciente e sua capacidade de reconhecimento e destruição de células neoplásicas (CHANG *et al.*, 2018; ILLOUZ *et al.*, 2017).

A imunoterapia é aprovada pelo *Food And Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de diversos tipos de cânceres como: melanoma, carcinoma de células renais, pulmonares (com exceção do de pequenas células) e está em investigação para outras neoplasias. Apesar de sua eficácia, sobretudo em casos mais avançados, efeitos adversos autoimunes são frequentes e repercutem sobre a saúde do paciente (ILLOUZ *et al.*, 2017). Cerca de 5 a 10% dos pacientes submetidos à medicação anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 desenvolvem efeitos adversos endocrinológicos (MICHOT *et al.*, 2016). Entretanto, aqueles medicados com anti-CTLA-4 têm efeitos adversos diferentes e geralmente mais graves do que aqueles tratados com anti-PDI-1. Os anti-CTLA-4 estão intimamente relacionados à ocorrência de hipofisite, enquanto a tireoidite é mais observada em pacientes tratados com anti-PDI-1 (POSTOW *et al.*, 2018). Drogas que serão muito discutidas durante esta leitura são: o ipilimumabe, um anti-CTLA-4; nivolumabe e pembrolizumabe, anti-PD-1; e atezolizumabe, anti-PD-L1, molécula expressa pelo próprio tumor ou outros tipos celulares (Tabela 1) (FERRARI *et al.*, 2018).

Tabela 1. Inibidores de *checkpoints* aprovados pela *Food and Drug Administration*.

Alvo	Medicamento	Indicação
CTLA-4	Ipilimumabe	Melanoma
	Tremelimumabe (em desenvolvimento)	Mesotelioma
PD-1	Nivolumabe	Melanoma, carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, tumores sólidos com grande instabilidade de microssatélite ou com deficiência de reparo de erros de DNA
	Pembrolizumabe	Melanoma, carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma hepatocelular, linfoma de Hodgkin, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma gástrico, câncer colorretal com grande instabilidade de microssatélite ou com deficiência de reparo de erros de DNA
PD-L1	Atezolizumabe	Carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial
	Avelumabe	Carcinoma de células de Markel, carcinoma urotelial
	Durvalumabe	Carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial

Fonte: Postow *et al.*, (2018).

Principais efeitos endocrinológicos decorrentes do uso de imunoterápicos

Dentre os efeitos endocrinológicos observados, os mais comuns foram hipofisite e disfunção tireoidiana. Além dos citados acima, outras endocrinopatias podem ser observadas, embora raras, são elas: insuficiência adrenal primária e diabetes *mellitus* (DM) (PUZANOV *et al.*, 2017). Diante disso, é essencial que os possíveis efeitos colaterais sejam comunicados ao paciente e seus familiares previamente ao início da terapia, a fim de que estejam cientes e de acordo com a proposta terapêutica. Se torna necessário um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que resguarde os profissionais envolvidos (PUZANOV *et al.*, 2017).

A partir da identificação dos irAEs mais prevalentes foi criada a classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), com o objetivo de propor uma forma consistente para definir e medir a gravidade de cada apresentação clínica. A CTCAE divide as disfunções em hipofisárias, tireoidianas e adrenais, separando-as em 5 graus conforme a gravidade: grau 1 (leve), grau 2 (moderado), grau 3 (grave), grau 4 (risco de vida) e grau 5 (morte). A versão mais atual (CTCAE 5. 0) está sintetizada na Tabela 2 (CHANG *et al.*, 2018; JOSHI *et al.*, 2016).

Tabela 2. Classificação *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) para efeitos endocrinológicos causados pelo uso de inibidores de *checkpoints.*

Disfunções endócrinas	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Hipofisite: distúrbio caracterizado por inflamação e infiltração celular da hipófise.	Assintomáticos ou sintomas leves. Acompanhamento clínico, intervenções não indicadas.	Sintomas moderados; indicação de intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação de AVD instrumental adequado à idade	Manifestações graves ou clinicamente significativas, mas sem risco imediato à vida; indicada nova hospitalização ou prolongamento da hospitalização já em curso; limitação do autocuidado	Risco à vida; intervenção urgente indicada.	Morte
Hipopituitarismo: diminuição na produção de hormônios hipofisários	Assintomáticos ou sintomas leves. Acompanhamento clínico, intervenções não indicadas	Sintomas moderados; indicação de intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação de AVD instrumental adequado à idade	Manifestações graves ou clinicamente significativas, mas sem risco imediato à vida ou prolongamento da hospitalização existente; desabilitando limitando o autocuidado	Risco à vida; intervenção urgente indicada.	Morte
Hipotireoidismo: diminuição da produção dos hormônios tireoidianos pela tireoide	Assintomáticos ou sintomas leves. Acompanhamento clínico, intervenções não indicadas	Sintomas moderados; reposição de hormônios tireoidianos indicada; limitação de AVD instrumental	Manifestações graves, limitando o autocuidado; Hospitalização indicada	Risco à vida; intervenção urgente indicada	Morte
Hipertireoidismo: níveis excessivos de hormônio tireoidiano no organismo	Assintomático ou sintomas leves. Acompanhamento clínico, intervenções não indicadas	Sintomas moderados; terapia de supressão tireoidiana indicada; limitação de AVD instrumental	Manifestações graves, limitando o autocuidado; hospitalização indicada	Risco à vida; intervenção urgente indicada	Morte
Hiperglicemia: exames laboratoriais indicando elevação da glicemia. Geralmente indicativa de DM ou intolerância à glicose	Glicose anormal acima do valor de referência sem intervenção médica	Mudança de glicemia limítrofe para diabético; antidiabéticos orais indicados; exames para DM	Início da insulinoterapia; hospitalização indicada	Risco à vida; intervenção urgente indicada	Morte
Insuficiência adrenal: diminuição da produção de cortisol e em alguns casos, aldosterona pelo córtex da adrenal. Decorrente de uma disfunção do córtex adrenal como doença de Addison ou PAI	Assintomático ou sintomas leves. Acompanhamento clínico, intervenções não indicadas	Sintomas moderados; intervenção médica indicada	Manifestações graves; hospitalização indicada	Risco à vida; intervenção urgente indicada	Morte

Fonte: Adaptado de Chang *et al.*, (2018). **Legenda:** AVD (atividades de vida diária); DM (diabetes *mellitus*); PAI (insuficiência adrenal primária).

Hipofisite: definição e incidência

Hipofisite é um distúrbio caracterizado por inflamação e infiltração celular da hipófise, sendo o efeito adverso mais comum relacionado ao uso de ipilimumabe. Quando usado em monoterapia na dose de 3 mg/Kg a incidência de hipofisite foi de até 10%, e na dose de 10 mg/Kg, a incidência subiu para 17%. Em pacientes em uso de ipilimumab em associação a nivolumabe, a incidência de hipofisite chega a 13% (PUZANOV *et al.*, 2017). Sua ocorrência é mais frequente no sexo masculino, mesmo que em sua forma idiopática a hipofisite seja mais comum em mulheres. Definiu-se então como fator de risco para o desenvolvimento de hipofisite induzida por ipilimumabe, o sexo masculino, assim como idade avançada e uso de doses elevadas da medicação (FERRARI *et al.*, 2019).

Quadro clínico

As manifestações da hipofisite decorrente do uso de imunoterápicos são inespecíficas, sendo as mais comuns cefaleia e fadiga. Letargia, astenia, anorexia, náuseas, fraqueza, disfunção erétil e perda de libido também podem ocorrer. Hipofisite decorrente do uso de ipilimumabe foi observada cerca de 2 a 3 meses após o início do tratamento, sendo que os sintomas podem aparecer até 19 meses do início da medicação (CHANG *et al.*, 2018; KONDA *et al.*, 2017; GONZALEZ-RODRIGUEZ; RODRIGUEZ-ABREU, 2015).

Diagnóstico

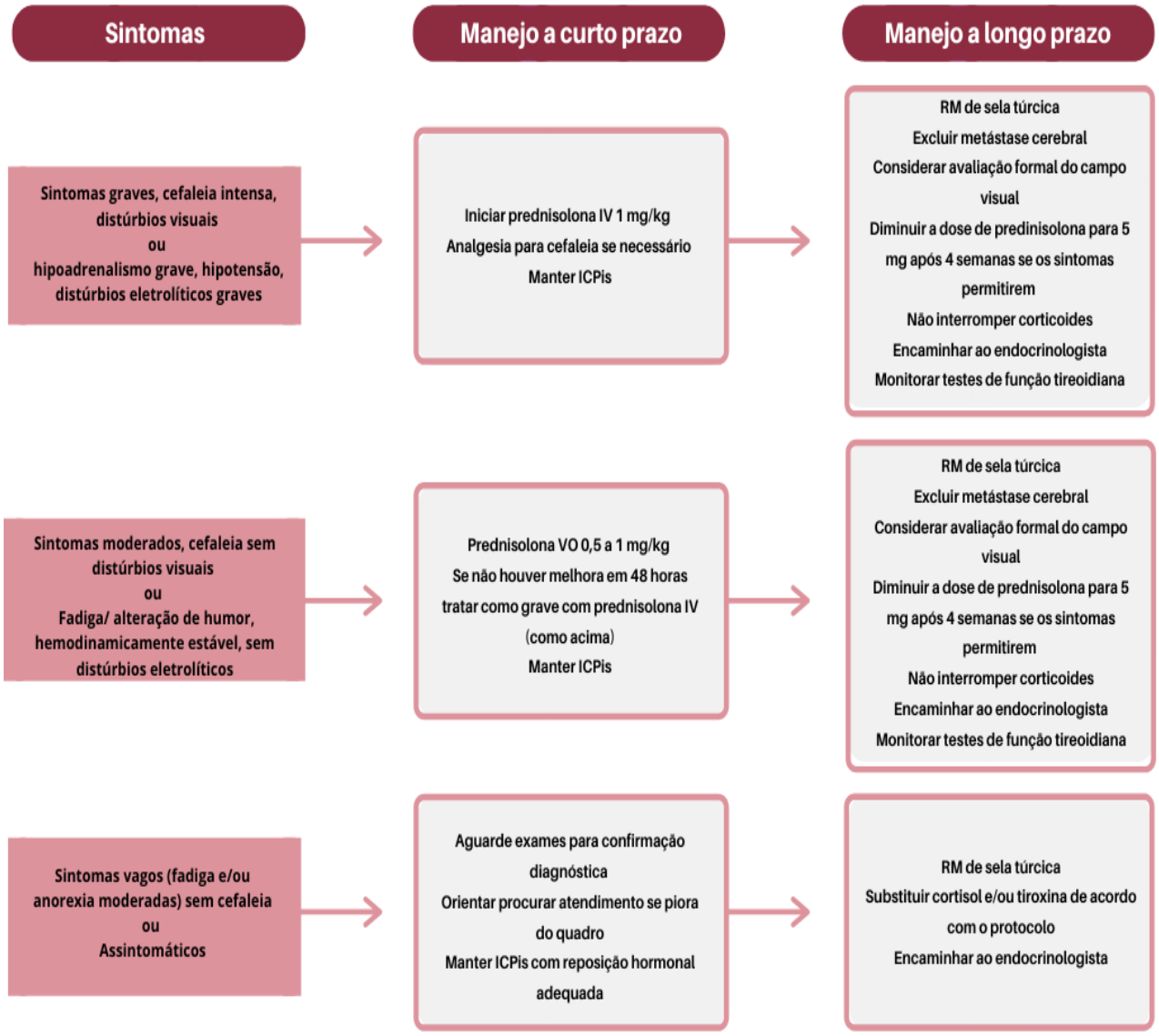
As principais alterações relacionadas a hipofisite por ICPis são decorrentes da deficiência de hormônios hipofisários, sendo hipotireoidismo central, insuficiência adrenal central e hipogonadismo hipogonadotrópico. São as anormalidades hipofisárias mais comumente associadas ao uso de anti-CTLA-4, presentes em 80% dos pacientes com esse diagnóstico (CHANG *et al.*, 2018). Dentre elas, há evidências de que o hipotireoidismo central seja a mais prevalente, apresentando-se com T4 livre baixo e TSH diminuído ou normal. Todos os indivíduos apresentando as alterações hormonais supracitadas associadas a um quadro clínico suspeito devem ser submetidos a uma avaliação laboratorial completa incluindo: função tireoidiana (TSH, T4 livre), função adrenal (ACTH, cortisol ou estimulação com cortrosina), hormônios sexuais (testosterona em homens e estradiol em mulheres), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), além de ressonância magnética da sela túrcica, que pode evidenciar aumento ou diminuição da glândula, além de heterogeneidade do parênquima (PUZANOV *et al.*, 2017; MICHOT *et al.*, 2016).

A avaliação deve ser feita antes da administração de corticosteroides. Ainda não existem critérios diagnósticos bem definidos para hipofisite, portanto usa-se: deficiência de um ou mais hormônios hipofisários (incluindo obrigatoriamente deficiência de TSH ou ACTH) associada à alteração da ressonância magnética; ou deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários (incluindo obrigatoriamente deficiência de TSH ou ACTH), na presença de cefaleia e outros sintomas (PUZANOV *et al.*, 2017).

Manejo

Logo após a confirmação diagnóstica recomenda-se que o tratamento com ICPis seja interrompido se grau 2 ou superior na CTCAE (Figura 1). Ademais, é indicado início da terapia de reposição hormonal (TRH), além de acompanhamento com endocrinologista para manejo adequado dos sintomas e efeitos endocrinológicos presentes. O uso de corticosteroides em altas doses (prednisolona 0,5 a 1 mg/Kg) é recomendado se cefaleia ou sintomas neurológicos. No entanto, essa conduta parece não evitar a deficiência hormonal permanente decorrente do tratamento com anti-CTLA4 (SEERY *et al.*, 2017; HAANEN *et al.*, 2017).

Figura 1. Manejo a curto e longo prazo da hipofisite causada por inibidores de checkpoint (ICPis).



Fonte: Haanen *et al.*, (2017). **Legenda:** ICPis (inibidores de *check point*); IV (intravenoso); RM (ressonância magnética); VO (via oral).

Disfunção tireoidiana: definição e incidência

O uso dos ICPis pode levar a diversas disfunções tireoidianas, tais como: o hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite e doença tireoidiana subclínica (KONDA *et al.*, 2017). Apesar de aparentemente contraditório, o desenvolvimento de reações adversas autoimunes envolvendo o tecido tireoidiano, como disfunção tireoidiana e autoanticorpos específicos para a glândula, estão associadas à maior sobrevida do paciente. Ainda em investigação, a hipótese é de que a disfunção tireoidiana indica efetividade da medicação, o que não significa que a disfunção não deverá ser tratada (FERRARI *et al.*, 2018).

A disfunção tireoidiana é um dos efeitos adversos mais frequentes relacionados ao uso dos ICPis, sobretudo quando se utiliza drogas anti-PD-1 ou tratamento combinado de ipilimumabe e nivolumabe. Drogas anti-CTLA-4 e anti-PDL1 em monoterapia são menos comumente relacionadas aos efeitos adversos de disfunção tireoidiana. Dentre as alterações tireoidianas, o hipotireoidismo é a mais frequente (CHANG *et al.*, 2018; MICHOT *et al.*, 2016).

Quando os imunoterápicos são usados em monoterapia, alterações tireoidianas são encontradas em 4 a 9% dos pacientes. Essa incidência aumenta em pacientes em uso de terapia combinada do ipilimumab com nivolumab, variando entre aproximadamente 40 a 50% nestes casos. Além disso, a presença de bócio tireoidiano, autoanticorpos anti-tireoidianos e níveis séricos mais elevados de TSH antes do início do tratamento com ICPis também aumentam o risco de disfunção tireoidiana relacionada à imunoterapia (KONDA *et al.*, 2017).

Quadro clínico

O tempo médio desde o início do tratamento com os ICPis e aparecimento de sintomas varia de 18 a 123 dias (CHANG *et al.*, 2018). O quadro clínico depende da disfunção que o paciente apresenta, variando desde quadros assintomáticos ou com sintomas inespecíficos como fadiga e dor de garganta à quadros típicos de tireotoxicose com tremor de extremidades, ansiedade, perda de peso, palpitação, intolerância ao calor e hiperdefecação. Na tireoidite tem-se a tireotoxicose seguida por uma fase de hipotireoidismo, podendo evoluir para um quadro de hipotireoidismo crônico ou retornar ao eutireoidismo (KONDA *et al.*, 2017).

Diagnóstico

O hipotireoidismo primário pode apresentar-se na forma subclínica, em que o TSH se encontra elevado e os níveis de T4 livre estão normais ou em sua forma franca, com diminuição sérica dos níveis de hormônios tireoidianos e aumento do TSH. O hipotireoidismo primário deve ser diferenciado do secundário, que pode ocorrer em casos de hipofisite, efeito adverso importante secundário ao uso dos ICPis, discutido previamente neste artigo. Nos casos de hipotireoidismo secundário por hipofisite, a concentração sérica de T4 livre encontra-se reduzida, com níveis normais ou reduzidos de TSH. Então, deve-se avaliar outros hormônios hipofisários, além da

realização de ressonância magnética de sela túrcica, para identificação de alterações estruturais na hipófise (KONDA *et al.*, 2017).

Nos casos de tireotoxicose, a avaliação laboratorial revelará aumento do T4 e T3 livres, com concentrações baixas ou suprimidas de TSH sérico. Nos casos de tireotoxicose subclínica, T4 e T3 estarão normais, com níveis baixos ou suprimidos de TSH. A tireotoxicose surge, usualmente, um mês após o início da imunoterapia, podendo ser secundária a um quadro de tireoidite ou mais raramente, causada por doença de Graves. Para o diagnóstico diferencial entre os quadros de tireoidite levando a uma tireotoxicose e de hipertireoidismo por doença de Graves, pode-se dosar o anticorpo estimulante anti-receptor de TSH (TRAb), que se encontra elevado nos casos de doença de Graves. Dosagem de anticorpo anti-TPO também deve ser realizada (PUZANOV *et al.*, 2017). Além disso, a análise da vascularização tireoidiana por ultrassonografia com *doppler* revela uma hipervascularização da tireoide nos casos de doença de Graves e uma hipovascularização associada à tireoidite destrutiva. Por último, o exame de captação tireoidiana de iodo radioativo ou de pertecnetato também ajudam nessa diferenciação, revelando baixa captação dos radiofármacos nos casos de tireoidite e captação normal ou elevada em pacientes com doença de Graves (FERRARI *et al.*, 2018).

A tireotoxicose por tireoidite, que em geral é indolor, é autolimitada e costuma evoluir para hipotireoidismo após um mês do seu início. Menos frequentemente, a tireotoxicose pode ser decorrente de doença de Graves desencadeada pela imunoterapia. Nestes casos, o paciente pode apresentar um hipertireoidismo permanente, acompanhado de uma oftalmopatia bastante característica da doença de Graves e TRAb sérico elevado ao exame laboratorial. Essa doença autoimune, no entanto, poderá ser manejada com a terapia típica para hipertireoidismo e não requer interrupção do tratamento com os imunoterápicos nos casos de hipertireoidismo grau 1 ou 2 (Figura 1) (FERRARI *et al.*, 2018; FERRARI *et al.*, 2018).

Manejo

Em primeiro lugar, antes de iniciar o tratamento com ICPis, os testes de função tireoidiana, incluindo dosagem de TSH e T4 livre, devem ser realizados e repetidos a cada 8 semanas de tratamento (FERRARI *et al.*, 2018). No caso dos pacientes em hipotireoidismo, o tratamento é feito com reposição de levotiroxina (SEERY, 2017). No entanto, a indicação para esse tratamento é considerada apenas no caso de hipotireoidismo sintomático ou severo com valores séricos de TSH iguais ou maiores a 10 µIU/ml, para início da terapia. Essa conduta é controversa, mas justificada pela falta de conhecimento acerca do papel dos hormônios tireoidianos no crescimento tumoral (KOTECKI *et al.*, 2015).

A tireotoxicose por tireoidite é um efeito colateral menos comum, sendo autolimitada e precedendo o hipotireoidismo. O tratamento em geral, requer manejo dos sintomas de hiperfunção metabólica como a diarreia, perda de peso e hipertermia (KOTECKI *et al.*, 2015). O controle da taquicardia e palpitação pode ser feito com o uso de propranolol, um ß-bloqueador não seletivo (FERRARI *et al.*, 2018; MICHOT *et al.*, 2016). Apenas casos de hipertireoidismo de grau 3 e 4 (Figura 1) devem ter a terapia com ICPis descontinuada e prednisona oral iniciada na posologia de

1 a 2 mg/Kg/dia, além de uso de drogas anti tireoidianas, caso necessário, como metimazol e carbimazol (FERRARI *et al.*, 2018).

Diabetes *mellitus:* incidência

O desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM) autoimune após o uso de ICPis é considerado um efeito adverso raro, visto que, foram relatados apenas 91 casos na literatura. A idade média é de 60 anos de idade e há uma ligeira predominância pelo sexo masculino. O caucasiano não hispânico é a principal etnia afetada. Estima-se que sua incidência seja de 0,2 e 0,4% dos pacientes tratados com ICPis (QUANDT *et al.*, 2020).

Em outro estudo, foram relatados 46 casos. Neste, a idade média dos pacientes acometidos foi de 63 anos (entre 31 e 84 anos de idade), sendo a incidência mais comum em homens (57% dos casos), do que em mulheres. Os pacientes afetados eram indivíduos de etnia branca, afro-americanos, japoneses e coreanos (CHANG *et al.*, 2018).

Quadro clínico

O quadro clínico do DM relacionado à imunoterapia assemelha-se a um quadro de diabetes mellitus tipo 1, pois ocorre uma deficiência de insulina grave e persistente. Os pacientes com DM relacionados aos ICPis podem apresentar sinais e sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou cetoacidose diabética (náuseas, vômito, dor abdominal, hiperventilação, taquipneia, letargia, convulsões ou coma), que ocorre em metade a três quarto dos casos na apresentação clínica inicial (QUANDT *et al.*, 2020).

A hiperglicemia pode ser detectada incidentalmente, especialmente dada a frequência com que os teste laboratoriais como a glicemia capilar, são obtidas como parte do monitoramento de rotina para pacientes em tratamento com ICPis. Assim, ocasionalmente, os pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é feito de maneira incidental (PUZANOV *et al.*, 2017).

O período desde o início do tratamento com ICPis até o desenvolvimento do DM é altamente variável, podendo ocorrer dias após o primeiro ciclo de tratamento até anos após a intervenção. Em relação ao prognóstico, o quadro de DM é quase sempre permanente, visto que, em todos os casos publicados até o momento, apenas dois relatam a descontinuação da insulinoterapia (QUANDT *et al.*, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes baseia-se principalmente nas alterações da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e peptídeo C. A hemoglobina glicada (HbA1c) está elevada na maioria dos casos relacionados aos ICPis. Todavia, sua sensibilidade para detectar DM relacionada à imunoterapia pode ser um tanto limitada, dado o rápido curso de tempo para o desenvolvimento de DM relacionado ao ICPis (BRACHO-NAVA *et al.*, 2015). O peptídeo C é uma medida amplamente usada para detectar a secreção de insulina. Esse peptídeo pode ser medido no sangue ou na urina

para avaliar a secreção de insulina endógena e pode ser medido ou mensurado em contextos diferentes, incluindo aleatório, em jejum, pós prandial e após a estimulação com glucagon. A medida desse peptídeo nos casos de DM relacionados A imunoterapia tem sido baixo em quase todos os casos, demonstrando prejuízo substancial na secreção de insulina endógena (CHANG *et al.*, 2018).

A imagem pancreática foi descrita em uma série de pacientes com DM relacionada à imunoterapia e mostrou anormalidades marcadas em alguns casos e achados normais em outros (QUANDT *et al.*, 2020). Anticorpos anti-ilhota, incluindo anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-transportador de zinco 8 (anti-ZnT8), anti-insulina e anti-ilhota (ICA), são comumente relacionados com o diabetes *mellitus* tipo 1. Uma vez que chegam a ser positivos em cerca de 90% dos casos. Todavia, nos casos de DM relacionados ao uso de ICPis, apenas 49% dos indivíduos apresentam qualquer um dos anticorpos anti-ilhotas positivo, sendo o anti-GAD o anticorpo mais frequentemente positivo (45%) nas séries de casos relatadas (QUANDT *et al.*, 2020).

Manejo

Devido à alta morbidade de DM relacionado à ICPis, os pacientes e suas famílias devem ser orientados sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia e cetoacidose antes do início da terapia com ICPis. Caso os pacientes relatem sinais ou sintomas de hiperglicemia, os níveis de glicemia, avaliação para cetoacidose e gasometria arterial ou venosa devem ser verificados. Caso a suspeita de DM relacionada à ICPis for confirmada, o início da terapia com insulina deve ser iniciada (BUZZETTI *et al.*, 2017).

Insuficiência adrenal primária: definição e incidência

A insuficiência adrenal primária (IAP) é caracterizada pela diminuição da produção de cortisol e, em alguns casos, de aldosterona pelo córtex da adrenal (CHANG *et al.*, 2018). A IAP foi relatada como efeito colateral do uso de anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe), mas é rara, sendo reportada em menos de 1% dos casos estudados. Apesar da sua baixa incidência é a disfunção endócrina mais grave observada no tratamento com os inibidores imunológicos (SEERY *et al.*, 2017).

Quadro clínico

Os pacientes em IAP podem apresentar anormalidades eletrolíticas como: hipercalemia e hiponatremia, além de desidratação e hipotensão arterial. As manifestações clínicas frequentemente são inespecíficas e incluem: fadiga, tontura, anorexia, perda de peso e desconforto abdominal. Em caso de crise adrenal é comum a apresentação com fraqueza severa, síncope, náusea, vômitos, dor abdominal, confusão mental e *delirium*, sendo indicada hospitalização e administração de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticoide (CHANG *et al.*, 2018; KOTECKI *et al.*, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico adequado é essencial no caso da IAP, pois interfere diretamente no manejo. Se há suspeita de crise adrenal, a dosagem sérica de cortisol, ACTH e eletrólitos devem ser prontamente obtidas. A IAP caracteriza-se tipicamente por cortisol sérico < 5mcg/dl, acompanhado de ACTH elevado. Pacientes com cortisol sérico entre 5 e 18 mcg/dl devem realizar teste de estímulo com cortrosina para confirmar ou afastar o diagnóstico (CASTINETTI *et al.*, 2019). Para diagnóstico etiológico pode ser dosado anticorpo anti-21 hidroxilase que, se positivo, confirma a etiologia autoimune da IAP. Imagem de adrenal deve ser obtida para afastar outras possíveis etiologias de IAP, como metástase adrenal bilateral. A IAP deve ser diferenciada da insuficiência adrenal secundária presente nos casos de hipofisite por ICPi, por isso, diante de suspeita desta complicação são recomendados os seguintes exames: eletrólitos, T4 livre, TSH, cortisol plasmático e ACTH, LH, FSH, estradiol e prolactina. Nos casos de insuficiência adrenal secundária, observa-se níveis reduzidos de cortisol sérico (< 5mcg/dl), acompanhados de ACTH baixo ou normal. Além disso, outras disfunções de hormônios hipofisários podem estar presentes (CASTINETTI *et al.*, 2019; ILLOUZ *et al.*, 2017).

Manejo

Diante de um caso de crise adrenal por uso de ICPi recomenda-se realização de hemograma, dosagens bioquímicas e hormonais (cortisol e ACTH), além de correção da depleção de volume, desidratação e possíveis distúrbios eletrolíticos e hipoglicemia. Além disso, a reposição de glicocorticoides deve ser feita com hidrocortisona 100 mg intravenoso (IV), seguidos de 50 mg IV de 4/4 horas ou de 6/6 horas durante 24 horas. Essa dose deverá ser reduzida nas próximas 72 horas, mantendo o intervalo entre as aplicações. Assim que houver tolerância oral, indica-se administração de glicocorticoides por via oral (VILAR *et al.*, 2001).

Já o tratamento da IAP crônica consiste em fludrocortisona por via oral, de 0,05 a 0,2 mg, de prednisona/prednisolona (3 a 5 mg/dia) ou hidrocortisona oral. É crucial a avaliação periódica do paciente objetivando o controle dos sintomas e a manutenção do peso, pressão arterial e eletrólitos dentro da normalidade. Visto que, a resposta clínica é o principal parâmetro para avaliação da eficácia do tratamento (VILAR *et al.*, 2001).

CONCLUSÃO

O tratamento com ICPis tem se mostrado bastante efetivo e promissor na terapia oncológica, mas pode levar a uma ampla gama de toxicidade ao sistema endocrinológico. Algumas endocrinopatias associadas à imunoterapia podem ser fatais se não forem prontamente reconhecidas e tratadas. Dessa forma, é fundamental que o paciente e seus familiares sejam informados sobre os possíveis efeitos adversos relacionados à imunoterapia. Além disso, oncologistas, endocrinologistas e outros profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente devem trabalhar de maneira

coordenada e em ampla comunicação para identificar e tratar possíveis toxicidades relacionadas ao tratamento imunoterápico.

Deve-se considerar que, apesar de várias das deficiências hormonais causadas pela imunoterapia serem permanentes, a reposição hormonal é eficaz na grande maioria dos casos. Assim, mesmo na vigência de efeitos adversos, cada caso deve ser avaliado individualmente para decisão quanto à manutenção ou interrupção da imunoterapia, visando oferecer o melhor tratamento disponível para formas agressivas de câncer, preservando a qualidade de vida e autonomia de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRACHO-NAVA, M.; *et al*. Hemoglobina glicosilada o hemoglobina glicada ¿Cuál de las dos? Saber, Cumaná, v. 27, n. 4, p. 521-529, dez. 2015.

BUZZETTI, R.; *et al*. Adult-onset autoimmune diabetes: current Know ledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol, v. 13, n. 11, p. 674-686, Sept. 2017.

CASTINETTI, F.; *et al*. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. Endocrine-related cancer, v. 26, n. 2, p. 1-18, Feb. 2019.

CHANG, L.; *et al*. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. Endocrine reviews, v. 40, n. 1, p. 17-65, Feb. 2019.

DOUGAN, M.; PIETROPAOLO, M. Time to dissect the autoimmune etiology of cancer antibody immunotherapy. Journal of Clinical Investigation, v. 130, n. 1, p. 51-61, Jan. 2020.

FERRARI, S.M.; *et al*. Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 10, p. 2560, May. 2019.

GONZALEZ-RODRIGUEZ, E.; RODRIGUEZ-ABREU, D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. The oncologist, v. 21, n. 7, p. 804, July. 2016.

HAANEN, J.B.A.G.; *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 28, sup. 4, p. 119-142, July. 2017.

ILLOUZ, F.; *et al*. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: essential crosstalk between endocrinologists and oncologists. Cancer medicine, v. 6, n. 8, p. 1923-1929, Aug. 2017.

JOSHI, M.N.; *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clinical endocrinology, v. 85, n. 3, p. 331-339, Sept. 2016.

KONDA, B.; *et al*. Endocrine dysfunction following immune checkpoint inhibitor therapy. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, v. 24, n. 5, p. 337-347, Oct. 2017.

KOTECKI, N.; *et al.* Metabolic disorders associated with the use of targeted cancer therapies. Current Opinion Oncology, v. 27, n. 3, p.258–266, May. 2015.

MICHOT, J.M.; *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. European Journal of Cancer, v. 54, p. 139-148, Feb. 2016.

POSTOW, M.; *et al*. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 2, p. 158-168, Jan. 2018.

PUZANOV, I.; *et al*. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. Journal for immunotherapy of cancer, v. 5, n. 1, p. 1-28, Nov. 2017.

QUANDT, Z.; *et al*. Mark. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. Clinical e Experimental Immunology, v. 200, n. 2, p. 131-140, Feb. 2017.

SEERY, V. Interprofessional collaboration with immune checkpoint inhibitor therapy: the roles of gastroenterology, endocrinology and neurology. Elsevier Inc. v. 33, n. 4, p 402-414, Nov. 2017.

SPIERS, L.; *et al*. Toxicities associated with checkpoint inhibitors- an overview. Rheumatology, v. 58, n. 7, p. 7-16, Dec. 2019.

VILAR, L.; *et al*. Endocrinologia clínica. 6ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2016. p. 939-939.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE DE CÉLULAS PAPILÍFERAS ASSOCIADO AOS FATORES AMBIENTAIS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO-IMES).
[2]Acadêmicas do Curso de Medicina Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH).

AUTORES

ANA CLARA MOREIRA NORONHA FONSECA[1]
BÁRBARA LUIZA KLEIN[1]
DEBBIE PRISCILA WEBER[1]
ELISA PINHEIRO WEBER[2]
JAMILE CÁSSIA GONÇALVES ANICETO FERREIRA[1]
LETÍCIA FREITAS DE CASTRO SILVA[2]

Palavras-chave: *câncer de tireoide; carcinoma papilífero.*

INTRODUÇÃO

A glândula da tireoide produz os hormônios endócrinos T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), que são secretados no sangue e conduzidos para todos os tecidos do corpo regulando funções de importantes órgãos como coração, cérebro, fígado e rins. Possui formato de borboleta e localiza-se na porção anterior e inferior do pescoço conferindo uma das maiores glândulas do corpo humano contendo um peso de aproximadamente 15 a 25 gramas em um indivíduo adulto (SBEM, 2013).

Uma das alterações mais frequentes da glândula são os nódulos e estima-se que aproximadamente 60% da população brasileira pode apresentá-los em alguma fase da vida, sendo que a idade avançada favorece o seu aparecimento. O câncer de tireoide está relacionado aos nódulos em cerca de 8% na população masculina e 4% na população feminina. De modo que, aproximadamente de 10% dos nódulos de tireoide podem ser malignos (SBEM, 2013).

Os carcinomas tireoidianos são classificados de acordo com suas características histológicas em diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásico) e medular, sendo os carcinomas papilíferos os mais frequentemente observados, seguidos pelos foliculares (GRIMM, 2017). Em um estudo realizado no Brasil, identificou-se histologia benigna em 72% dos casos de nódulos tireoidianos, predominando bócio coloide; 21% dos casos consistiam em tumores papilíferos; 4,7% em neoplasia folicular; o carcinoma indiferenciado consistiu 0,73% e o medular correspondeu a 0,36% (VIANNA *et al.*, 2012). Os tumores bem diferenciados, que correspondem 75 a 85% dos tumores malignos, apresentam um prognóstico bastante favorável em longo prazo, com taxas de sobrevivência para adultos de 92 a 98% a 10 anos de seguimento (SMALLRIDGE *et al.*, 2012). Por outro lado, o carcinoma indiferenciado da tireoide (CIT) ou carcinoma anaplásico da

tireoide, também derivado do epitélio folicular tireoidiano, é a forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas e uma das neoplasias mais graves, em geral (GRIMM., 2017).

O câncer da tireoide é um tumor maligno (carcinoma) e é relativamente incomum quando comparado a outros tipos de tumores. Os carcinomas de tireoide são classificados em diferenciados, indiferenciados e medulares. Os carcinomas diferenciados são originados de células foliculares e divididos em grupos de acordo com sua histogênese, sendo eles: carcinoma papilífero, carcinoma folicular e carcinoma de células de Hurthle. O carcinoma papilífero ou adenocarcinoma papilífero compreende 80% dos cânceres na tireoide e está associado a um crescimento lento de invasão local e disseminação linfonodal, atingindo, na maioria das vezes, apenas um lobo da glândula. Já o carcinoma folicular ou adenocarcinoma folicular corresponde a 10% dos cânceres, sendo mais agressivo e menos comum quando comparado ao adenocarcinoma papilífero, pois pode se disseminar para os gânglios linfáticos ou hematologicamente para ossos, cérebro ou pulmão e as metástases podem aparecer nos pacientes antes do diagnóstico das lesões primárias (ANDREOLI; CARPENTER'S, 2016). O carcinoma de células de Hurthle, conhecido também como carcinoma de células oxífilas é uma manifestação rara e responsável por aproximadamente 3% dos cânceres de tireoide, apresentando diagnóstico e tratamento complexos (AMERICAN THYREOIDE ASSOCIATION, 2017).

No Brasil, calcula-se aproximadamente 1.570 novos casos de câncer de tireoide no sexo masculino e 8.040 no sexo feminino, com risco em torno de 1,49/100.000 casos em homens e 7.57/100.000 casos em mulheres. O Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará e Paraíba são os estados que predominam o câncer de tireoide na população masculina (prevalência 2,3 a 2,78). São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo, Ceará, Pernambuco e Rio Grande do Norte são os estados que predominam o câncer de tireoide na população feminina (prevalência de 6,58 a 11,2). O carcinoma de tireoide é geralmente diagnosticado em uma idade mais jovem quando comparado a outros tipos de cânceres em adultos e há apenas 2% de casos relacionados a crianças e adolescentes (ONCOGUIA, 2018).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, os agentes carcinogênicos para câncer de tireoide com evidência suficiente em humanos são o radioiodo (incluindo o iodo-131), a radiação-X e a radiação gama (INCA, 2019) No entanto, muitos cânceres de tireoide não podem ser explicados pela exposição à radiação ionizante. Um estudo relatado por Zeng *et al*. (2017) demonstrou um risco aumentado de câncer de tireoide com exposição ocupacional à biocidas que incluem bactericidas, algicidas, fungicidas, germicidas e conservantes.

Os fatores de risco relacionados ao câncer de tireoide são: sexo, idade, dieta com carência de iodo, exposição à radiação ionizante e agrotóxicos. Embora os fatores de risco possam influenciar o desenvolvimento do câncer, a maioria não causa diretamente a doença. Algumas pessoas com vários fatores de risco nunca desenvolverão o câncer, enquanto outros, sem fatores de risco conhecidos poderão tê-lo (AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 2015).

Os fatores mais relevantes no momento do diagnóstico são a idade do paciente, o sexo e o perfil do tumor. O diagnóstico de câncer é facilitado com o aumento do uso dos exames de imagem, como por exemplo, o ultrassom de tireoide que propicia a identificação de nódulos que não eram diagnosticados antes (ONCOGUIA, 2018).

O câncer de tireoide bem diferenciado apresenta um bom prognóstico. A recorrência do carcinoma e índices de mortalidade aumentam em homens acima de 40 anos e mulheres acima de 50 anos de idade. O índice de mortalidade relacionado ao carcinoma de tireoide está constante há alguns anos e quando comparado a outros tipos de carcinoma, apresenta-se baixo (ONCOGUIA, 2018).

Assim, o presente estudo teve como objetivo relatar um caso de carcinoma de tireoide em paciente do sexo feminino, abaixo da faixa etária de maior incidência, fato pelo qual os fatores genéticos foram clinicamente descartados. Os dados clínicos e laboratoriais da paciente foram correlacionados com os dados da literatura com intuito de ampliar o entendimento acerca dessa patologia e dos fatores de risco associados ao seu surgimento, que vem apresentando um aumento de incidência a cada ano.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com paciente e registro fotográfico dos métodos diagnósticos e respeitaram os princípios éticos que envolvem a pesquisa com seres humanos.

O local da pesquisa envolveu um laboratório privado e outro de uma operadora de saúde da região Noroeste/RS, uma clínica de imagem e um instituto de patologia, ambos localizados em Porto Alegre. Por fim, a cirurgia foi realizada em um hospital escola de Porto Alegre, bem como as consultas com o cirurgião de cabeça e pescoço, a paciente teve acompanhamento do endocrinologista na cidade de Santa Rosa.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: *Scielo*, LILACS e *PubMed*, bem como em livros científicos recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados os descritores: câncer papilífero de tireoide; tireoide; fatores de risco. Desta busca foram encontrados 18 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português: publicados no período de 2015 a 2020, com *Qualis* preferencialmente de A1 a B3 que abordavam as temáticas deste estudo, 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 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados extraídas do prontuário da paciente foram apresentados em figuras e discutidos de forma descritiva com base no caso clínico e nas temáticas nódulo da tireoide, diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem, bem como a terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caso clínico

Paciente do sexo feminino, 26 anos procurou um endocrinologista devido a aparência irregular do pescoço, inicialmente sem nenhum outro sintoma aparente. Com isso foi realizada uma ecografia da tireoide (Figuras 1 e 2) apresentadas abaixo:

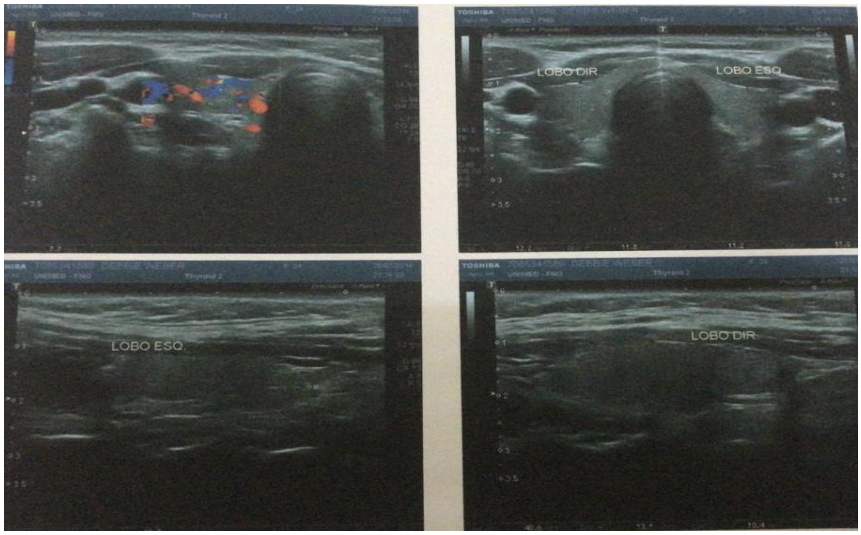


Figura 1. Ecografia da tireoide apresentando tireoide tópica de tamanho normal, com contornos regulares e ecotextura do parênquima heterogênea à custa de nódulo hiperecogênico no lobo direito da tireoide.

Fonte: Exame realizado em laboratório da operadora de saúde da região Noroeste- RS (2016).

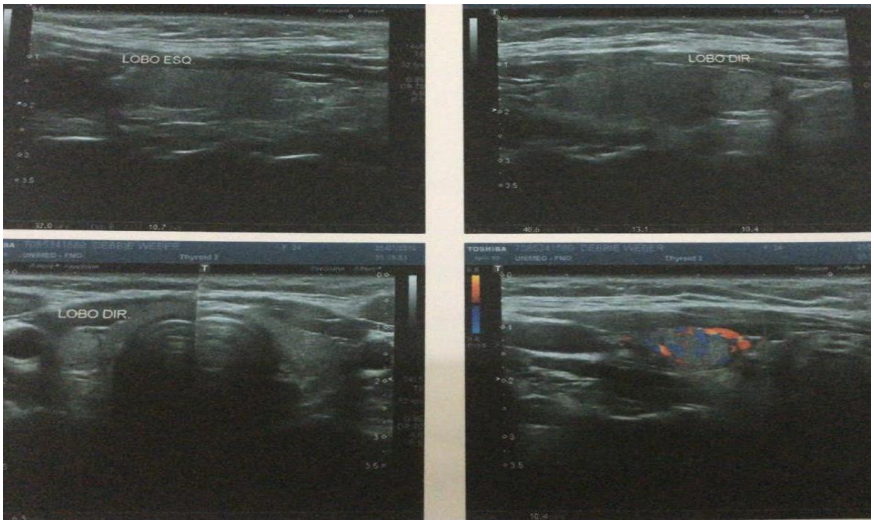


Figura 2. Lobo direito medindo 1,0 x 0,6 x 0,6 cm com halo hipoecoico circunjacente, contornos regulares e definidos no terço inferior do lobo direito, fluxo periférico e central classificação III de Chammas. O lobo direito medindo 4,0 x 1,2 x 1,1 cm, lobo esquerdo medindo 3,2 x 1,1 x 1,0 cm, espessura do istmo 0,2 cm e regiões paratireoideanas sem evidências de anormalidades.

Fonte: Exame realizado em laboratório da operadora de saúde da região Noroeste- RS (2016).

Após um ano foi realizada uma nova ecografia da tireoide com punção biópsia aspirativa (PAAF) com agulha fina do nódulo tireoidiano isoecogênico, circunscrito, medindo 1,1 x 0,8 cm no lobo direito da tireoide (Figuras 3 e 4). O resultado foi sugestivo de malignidade para carcinoma de células papilíferas da tireoide, com sistema Bethesda na categoria V. O sistema Bethesda (Tabela 1) é uma terminologia utilizada na descrição da punção aspirativa por agulha fina, sendo usada como forma de padronização e classificação dos achados microscópicos oriundos de uma punção dos nódulos da tireoide (*American Thyroid Association*, 2015).

Tabela 1. Classificação de Bethesda da biópsia de tireoide.

Achados ou classificação	Risco de câncer	Conduta
I Material insatisfatório, diagnóstico impossível	1 a 4%	Repetir a biópsia (PAAF)
II Benigno	0 a 3%	Acompanhamento clínico e USG
III Lesão folicular de significado indeterminado	5 a 15%	Repetir a biópsia (PAAF)
IV Neoplasia folicular	15 a 30%	Lobectomia ou tireoidectomia
V Suspeita de malignidade	65 a 75%	Tireoidectomia
VI Malignidade definida	97 a 99%	Tireoidectomia

Fonte: American Thyroid Association (2015). **Legenda:** USG: ultrassonografia.

Figura 3. Realização de uma biópsia aspirativa com PAAF identificado nódulo tireoidiano isoecogênico circunscrito, medindo 1,1x0,8 cm, no lobo direito da tireoide.

Fonte: Exame realizado em laboratório da operadora de saúde da região Noroeste- RS (2016).

Figura 4. Ecografia da tireoide e região cervical com *Doppler*.

Fonte: Exame realizado em clínica do Rio Grande do Sul (2018).

Figura 5. Ecografia da tireoide e região cervical com *Doppler*.

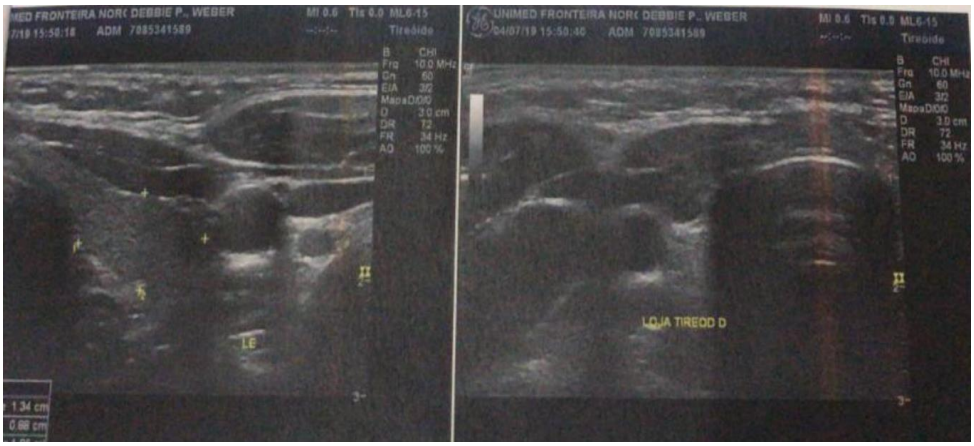
Fonte: Exame realizado em clínica do Rio Grande do Sul (2018).

Algumas semanas depois, foi realizada uma nova punção aspirativa para a reavaliação do resultado, sendo observado aspecto e tipo nodular uniforme, de formato circular e tamanho moderado. Caracterizando nódulo sólido e isoecogênico com fino halo hipossônico com 1,1 cm. O novo exame anátomo morfofisiológico revelou uma citologia constituída por grande quantidade de células foliculares, dispostas em grupamentos bi e tridimensionais de macro e micro folículos, apresentando raras atipias nucleares como macronucleose e cromatina rarefeita com nucléolos evidentes. Também evidenciou a presença de escasso coloide e moderada quantidade de hemácias, concluiu-se assim, uma suspeita de neoplasia folicular classe IV de Bethesda. Já no exame patológico foi encontrado espécime constituída por fragmentos tireoidianos de padrão microfolicular compacto e escasso coloide, sem atipias, sugestivo de neoplasia folicular. Também

foi realizada ecografia da tireoide e região cervical com *doppler que* mostrou um nódulo medindo 1,2 x 1,0 cm (Figura 4).

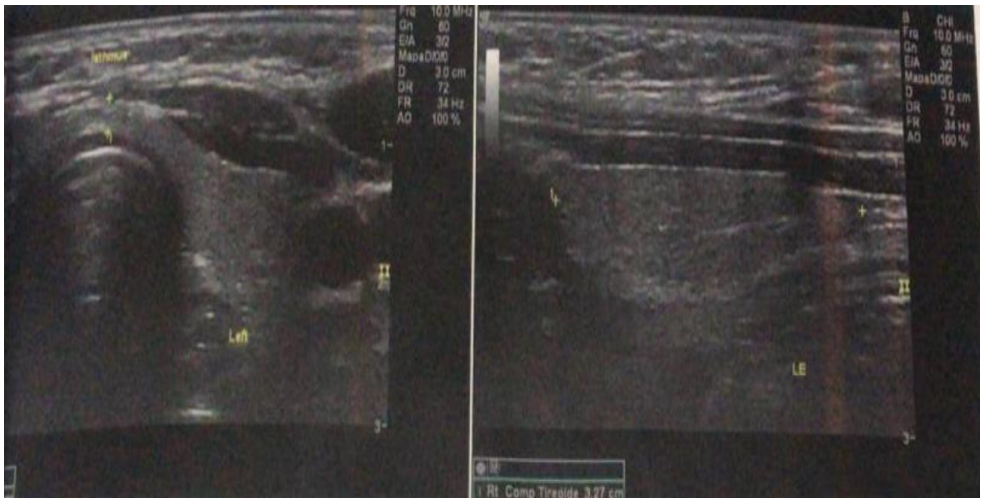
Após o resultado dos exames, a paciente realizou tireoidectomia parcial, sendo removido apenas o lobo direito, devido a classe III de Bethesda, que foi encontrada no procedimento diagnóstico em citologia por meio de congelamento realizado no momento da cirurgia. Com a permanência do lado esquerdo da tireoide não haveria necessidade de iodoterapia após o procedimento.

Figura 6. Ecografia da tireoide e região cervical com *Doppler*.



Fonte: Exame realizado em clínica do Rio Grande do Sul (2018).

Figura 7. Ecografia da tireoide e região cervical com *Doppler*.



Fonte: Exame realizado em clínica do Rio Grande do Sul (2018).

Um mês após a cirurgia a paciente apresentou sintomas característicos de hipotireoidismo, como sonolência excessiva, letargia e desânimo. Nos casos de tireoidectomia parcial cerca de 70% dos pacientes não precisam fazer reposição com levotiroxina, pois o outro lobo supre essa necessidade da glândula. No entanto 30% dos pacientes adquirem o hipotireoidismo após o

procedimento (THE LANCET, 2021). Com isso, a paciente começou o uso de levotiroxina sódica (Puran T4) em níveis baixos e atualmente utiliza 88 mg para controlar essa disfunção da tireoide decorrente da cirurgia. Exames atuais da paciente revelam valores TSH e T4 dentro da normalidade. Após a cirurgia foi realizada ecografia da tireoide (Figura 4), que mostrou lobo esquerdo de topografia habitual, móvel à deglutição, contornos regulares, ecogenicidade preservada e ecotextura habitual. O hipotireoidismo é uma complicação tardia da tireoidectomia, raramente aparecendo antes do 29º ou 39º mês após a operação (LORENZI, 1960).

CONCLUSÃO

Os resultados apontam para a necessidade e importância da realização de ecografia como principal forma de diagnóstico diferencial para adenocarcinoma papilífero, juntamente com PAAF. Além disso, a paciente estudada apresentou quadro de hipotireoidismo, apesar de que 70% dos pacientes que realizam a tireoidectomia parcial não necessitarem de reposição hormonal (THE LANCET, 2021). O desenvolvimento do hipotireoidismo parece depender mais de fatores funcionais do que da quantidade de glândula remanescente. Cerca de 2/3 dos casos de hipotireoidismo são benignos e transitórios (LORENZI, 1960).

Sendo assim, é imprescindível para o médico avaliar continuamente os exames laboratoriais dos pacientes que realizaram tireoidectomia, a fim de rastrear e avaliar uma possível reação secundária, como o hipotireoidismo. Além do quadro clinico, alguns dados laboratoriais auxiliam o diagnóstico dessas complicações da tireoidectomia: o metabolismo basal (baixo) e a dosagem de colesterol no sangue (alto) (LORENZI, 1960). Sendo assim, sugere-se um acompanhamento periódico, tanto clínico como laboratorial nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Câncer de tireoide, 2015. Disponível em: https://www.thyroid.org/. Acesso em: 25 de novembro de 2020.

GRIMM, D. Current Know ledge in Thyroid Cancer. From Bench to Bed side. Int. J. Mol. Sci, v. 1, n. 1, p. 10, Aug. 2017.

INCA -Instituto Nacional de Câncer. Neoplasia maligna de glândula tireoide. 2019. Disponível em: http://www.inca.gov.br. Acesso em: 29 de novembro de 2020.

LORENZI, G. Complicações da Tireoidectomia. Revista de Medicina da USP, v. 44, n. 1, p.19-24, fev. 1960.

ONCOGUIA. Estatística para câncer de tireoide. 2018. Disponível em: http://www.oncoguia.org.br. Acesso em: 25 de novembro de 2020.

SMALLRIDGE, R.C.; *et al.* American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, v. 22, n. 11, p. 1104-39, nov, 2012.

SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Entendendo o câncer de tireoide. 2013. Disponível em: http://www.endocrino.org.br. 2008. Acesso em: 25 de novembro de 2020.

VIANNA, D.M.; *et al*. A raridade histológica no *câncer* da tireoide. Braz. j. otorhinolaryngol. *2012*, v. 78, n. 4, p. 48-51, jul./ago. 2012.

THE LANCET DIABETES E ENDOCRINOLOGY. Reference intervals in the diagnosis of thyroiddys function: treating patientis not numbers. Marc. 2021. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/landia/onlineFirst. Acesso em: 2 fev. 2019.

ZENG F.*; et al.* Ooccupational exposureto pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer. Occup Environ Med, v. 74, n. 7, p. 502-510, July. 2017.

CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

FILIAÇÃO

[1]Professora Mestre em Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
[2]Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

AUTORES

MILA PONTES RAMOS CUNHA[1]
ANA RAQUEL WHITAKER FILIPE[2]
BÁRBARA MAMEDE SILVA MACHADO[2]
CAMILLA CARAMASCHI VERNIZZI[2]
CARLA ROSSINI CREPALDI[2]
GABRIELA DA SILVA CERVI MACHADO[2]
GRETHA FABER BORTOLAN[2]
MARIA LUIZA RICARTE RUGGERI[2]
MARCELO EDUARDO RAMOS BARBOSA[2]
RAFAELA SILVEIRA XIMENES DE SOUZA[2]
STEFANI ZAQUÉ MONÇÃO[2]

Palavras-chave: *tireoide; câncer diferenciado de tireoide; crianças.*

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre o carcinoma de tireoide em crianças e adolescentes é de extrema importância, tendo em vista o aumento de sua prevalência nas últimas décadas. Os fatores de risco para neoplasia de tireoide são a radiação ionizante e a radioterapia externa. A classificação patológica do carcinoma de tireoide é definida pela Organização Mundial da Saúde, com critérios iguais para crianças e adultos. Os tumores derivados das células foliculares da tireoide, chamados carcinomas diferenciados de tireoide (CDT), são os mais prevalentes na população pediátrica, correspondendo cerca de 90 a 95% dos casos, incluindo o carcinoma papilífero de tireoide (CPT) e o carcinoma folicular de tireoide (CFT). O carcinoma medular da tireoide (CMT), um tumor derivado das células C (parafoliculares) da tireoide, é menos frequente, responsável por cerca de 5 a 10% dos casos. Já o carcinoma indiferenciado ou anaplásico é extremamente raro em crianças. Como dito anteriormente, o CPT é o mais comum e com melhor prognóstico (CABANILLAS *et al.*, 2016; FAGIN; SAMMUEL *et al.*, 2016).

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum da região de cabeça e pescoço (INCA, 2020). Na faixa etária pediátrica se apresenta de forma mais agressiva quando comparado aos adultos e é classificado como o principal câncer endócrino. Além disso, sua taxa de incidência aumentou 4,6% em 20 anos (1996-2016), sendo que dentre estes, se destaca o CPT (PAULSON *et*

al., 2019). Segundo Chan *et al.*, (2017) e Nguyen *et al.*, (2015), esse aumento pode ser explicado devido ao aperfeiçoamento do diagnóstico e seu acompanhamento.

Defeitos genéticos têm sido demonstrados no CPT, incluindo rearranjo do RET/PTC e, com menos frequência, a mutação pontual atiradora na via de transdução de sinal dos genes RAS e BRAF. A mutação do RET/PTC é encontrada com maior frequência em crianças em relação ao adulto, em casos de CPT espontâneo, mas tanto na criança como no adulto não se correlaciona à extensão da doença no momento do diagnóstico. A mutação no gene BRAF é a alteração genética mais comum no câncer de tireoide e ocorre, exclusivamente, no CPT e no anaplásico derivado do CPT. Especialmente nos subtipos do CPT com células altas e variantes clássicas, os quais são mais associados à invasão extratireoidiana, metástase linfática e tumores em estágio mais avançado (FAGIN; SAMMUEL *et al.*, 2016).

Apresentação clínica

Em geral os CPT são tumores clinicamente silenciosos, podendo ter como primeira manifestação clínica a presença de nódulo ou massa tireoidiana indolor, indistinguível de nódulos benignos. O nódulo da tireoide pode ser observado pela primeira vez pelo próprio paciente, pelos pais ou durante uma consulta médica de rotina. Ainda pode ser feito o diagnóstico através de um exame de imagem feito com outra finalidade (CHAN *et al.*, 2017).

A apresentação da doença em crianças difere em comparação com os adultos, as crianças apresentam frequentemente uma doença mais agressiva e em estágio mais avançado. As metástases em linfonodos cervicais estão presentes em aproximadamente 50% das crianças com CPT ao diagnóstico e quase 20% tem metástases pulmonares (PRASAD *et al.*, 2020; PAULSON *et al.*, 2019). Fato visto no caso relatado neste capítulo. Quanto à avaliação dos nódulos tireoidianos, quando são grandes e endurecidos, especialmente aqueles aderidos aos tecidos adjacentes, tem alta probabilidade de malignidade (PAULSON *et al.*, 2019; CHAN *et al.*, 2017).

É relevante ressaltar a importância do exame físico completo, mesmo em pacientes sem queixas relacionadas à tireoide. No caso relatado, a solicitação do ultrassom de tireoide foi realizada devido à palpação de tireoide revelar tecido tireoidiano mais endurecido, mesmo sem a definição de um nódulo palpável, o que foi determinante para o diagnóstico. Nesse contexto, a identificação de um nódulo é importante, devido ao seu maior potencial de malignidade na população pediátrica. Aproximadamente de 1 a 3% das crianças apresentam nódulos da tireoide e mais de um quarto (22 a 26%) dos nódulos da tireoide encontrados nessa população são malignos (PAULSON *et al.*, 2019).

Embora o CPT normalmente não afete a função tireoidiana, pode haver um risco aumentado de formação de nódulos de tireoide e o desenvolvimento de câncer em pacientes portadores de tireoidite linfocítica autoimune. Consequentemente, crianças com nódulos tireoidianos podem ter autoimunidade tireoidiana e hipotireoidismo coexistentes. Apesar de incomum, em estágios mais avançados da doença, sintomas como rouquidão, disfagia, tosse e dispneia podem estar presentes (CHAN *et al.*, 2017; MAITRA., 2010).

O prognóstico é favorável na maioria dos casos, com sobrevida de 10 anos em mais de 95% destes pacientes. Contudo é influenciado por fatores como: idade do paciente, tamanho do tumor,

presença de extensão extratireoidiana, metástase e presença de angioinvasão (MAITRA., 2010). Entretanto, estudos recentes com acompanhamento por várias décadas revelaram um aumento na mortalidade por todas as causas, em sobreviventes de CDT na infância, predominantemente devido às doenças malignas secundárias em crianças tratadas com radiação. Necessitando uma abordagem específica para o tratamento de crianças com tumores benignos e malignos da tireoide (FRANCIS *et al*., 2015).

Diagnóstico

Nódulos endurecidos e aderidos a planos profundos ao exame físico sugerem malignidade (CHAN *et al*., 2017). Achados ao ultrassom (US), sugestivos de malignidade do nódulo incluem: margens irregulares, fluxo sanguíneo intranodular aumentado e hipoecogenicidade, além da presença de microcalcificações e linfonodos cervicais com características anormais (LEBOULLEUX *et al.*, 2007). A avaliação de um nódulo tireoidiano deve seguir com a análise laboratorial da função tireoidiana. Normalmente, os testes de função tireoidiana estão dentro dos valores de referência nos casos de carcinoma diferenciado da tireoide. Caso seja encontrado TSH suprimido se deve avaliar a tireoide por cintilografia. Já nos casos em que não há supressão do TSH, o exame indicado é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por US da tireoide.

Além disso, os nódulos hipofuncionantes à cintilografia tem indicação de realização de PAAF guiada por ultrassom e os nódulos hiperfuncionantes não necessitam de biópsia por não apresentarem riscos de malignidade (FRANCIS *et al*., 2015).

A interpretação dos achados citopatológicos da PAAF se dá pela classificação do sistema Bethesda para Laudos Citopatológicos de Tireoide (CIBAS; SYED, 2017), que consiste em 6 categorias: (I) Amostra não diagnóstica ou insatisfatória, que se refere a uma amostra com celularidade limitada, ou seja, menos do que seis grupos de células foliculares com 10 a 15 células por grupo de pelo menos dois aspirados separados, ausência de células foliculares ou fixação e preservação inadequadas (BALOCH *et al*,. 2008); (II) Nódulo benigno; (III) Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado; (IV) Neoplasia folicular ou nódulo suspeito de neoplasia folicular; (V) Lesão suspeita de malignidade e (VI) Nódulo maligno.

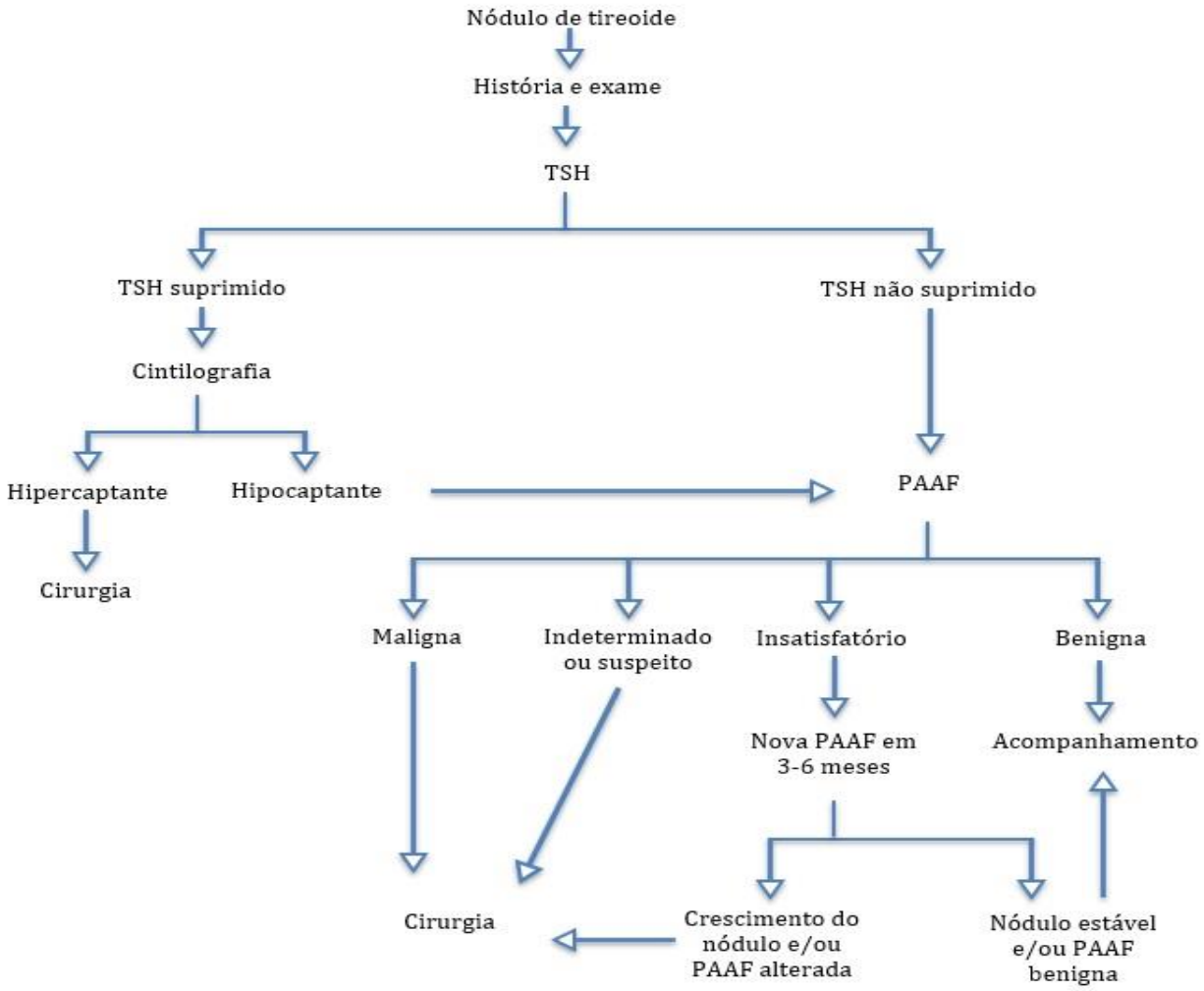
MÉTODO

Trata-se de um relato de caso, realizado no período de novembro de 2020 a janeiro de 2021. Foi realizado seguindo as seguintes etapas: delimitação do caso clínico a ser estudado; coleta de dados do prontuário e imagens dos laudos do paciente; análise e interpretação dos dados; busca por referencial teórico; elaboração do relatório de discussão.

O referencial teórico foi buscado nas bases de dados: *PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores: epidemiologia do carcinoma papilífero; câncer papilífero da tireoide; carcinoma de tireoide em crianças; tratamento do carcinoma papilífero da tireoide; tireoidectomia;

radioiodoterapia. Não foi necessário submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.

Figura 1. *Algoritmo de investigação e conduta de nódulos tireoidianos.*



Fonte: Autores (2021).

Descrição do caso clínico

F.C.S. sexo masculino, 10 anos e 11 meses, com queixa de ganho ponderal significativo nos últimos 12 meses. Ao exame físico foi notado tireoide endurecida e IMC = 25,27 (DP > 2), restante do exame físico sem alteração. As hipóteses diagnósticas feitas foram: obesidade e alteração tireoidiana a esclarecer.

Dentre os exames solicitados, o ultrassom revelou a presença de três nódulos: N1 no terço inferior do lobo direito, com fluxo vascular periférico ao estudo color *Doppler*, medindo 0,7 x 0,4 x 0,6 cm; N2 no terço médio do lobo esquerdo, avascular ao estudo color *Doppler*, medindo 1,6 x

1,3 x 1,5 cm; N3 no lobo esquerdo próximo ao istmo, com fluxo vascular periférico ao estudo color *Doppler*, medindo 0,8 x 0,5 x 0,9 cm. Solicitado PAAF que revelou em N3 categoria VI do sistema Bethesda: quadro citológico maligno compatível com carcinoma papilífero. O paciente foi submetido à tireoidectomia total. A análise histopatológica dos materiais indicou o seguinte diagnóstico:

- ✓ A1a - Parênquima tireoidiano do lobo direito sem alterações histológicas.
- ✓ A2a - Carcinoma papilífero, padrões arquiteturais sólido e trabecular, bem diferenciado, não-encapsulado, com calcificações distróficas, multifocal e localizado no lobo tireoidiano esquerdo (maior foco medindo 0,4 x 0,3 cm).
- ✓ Presença de extensão extratireoidiana mínima.
- ✓ Invasão angiolinfática presente focalmente.
- ✓ A3a- Carcinoma papilífero, padrões arquiteturais sólido e trabecular, bem diferenciado, não-encapsulado, unificado e localizado no istmo (medindo 0,8 x 0,7 cm).
- ✓ Metástase de carcinoma papilífero para dois de dois linfonodos próximos ao istmo tireoidiano com extensão extranodal (2/2).
- ✓ B - Metástase para três de quatro linfonodos cervicais do nível 6 e com extensão extranodal (¾).
- ✓ C - Metástase para dois de dois linfonodos paratraqueais esquerdos e com extensão extranodal (2/2).
- ✓ D - Hiperplasia folicular típica (mede 2,0 x 1,5 cm).
- ✓ Estadiamento patológico: pT1a, pN1b.

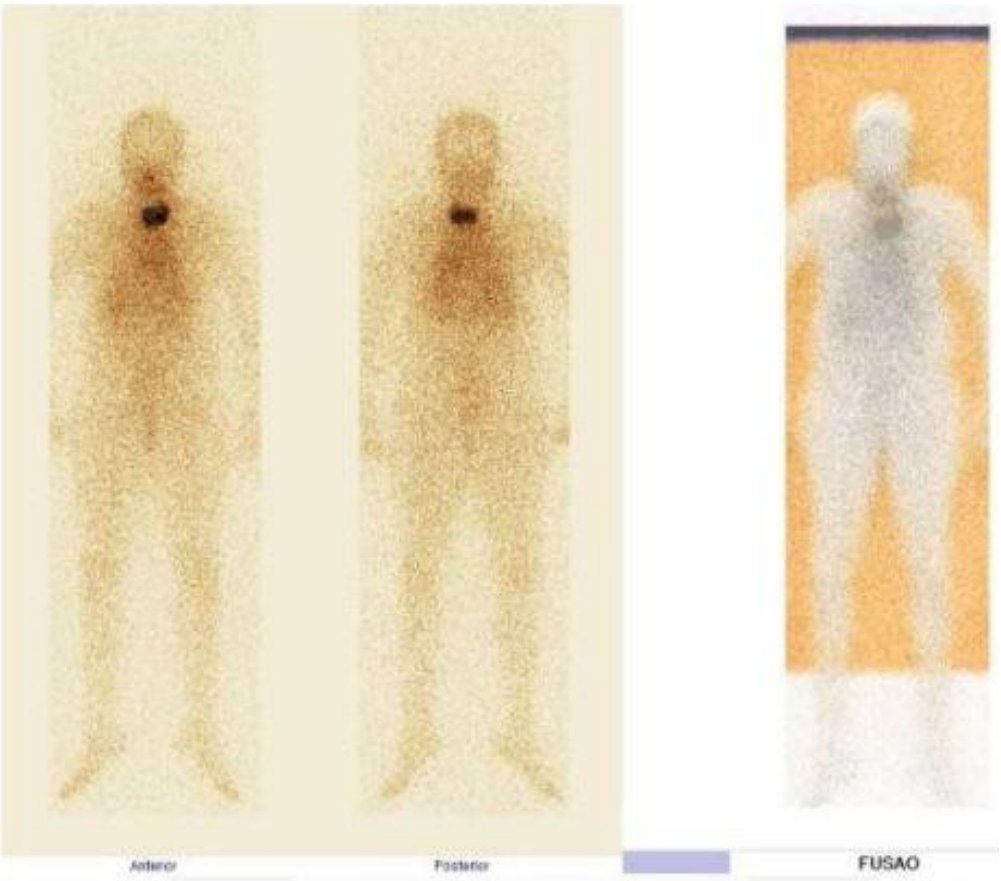
O paciente foi encaminhado para o serviço de medicina nuclear para a realização de dose terapêutica de iodo. A pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) pré dose demonstrou presença de tecido iodocaptante residual na região cervical anterior, após tireoidectomia total. Baixa probabilidade de metástase iodocaptantes à distância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo foi realizado sob estímulo de TSH endógeno igual a 361,3 mcUI /ml (0,50 a 4,9 uUI/ml) e níveis séricos de tireoglobulina igual a 47,7 ng/ml (3,50 a 77,00 ng/ml) e de anticorpos anti-tireoglobulina igual a 11,57 UI/ ml (inferior a 115 UI/ml).

Realizada dose terapêutica de 150 mCi de iodo-131 sob estímulo TSH endógeno. A PCI pós dose (Figura 2) revelou extração satisfatória do agente terapêutico pelo tecido iodocaptante na região cervical anterior. Discreto aumento difuso da concentração do traçador na projeção pulmonar, inespecífico.

***Figura 2**. Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) pós dose de iodo-131 sob estímulo TSH endógeno.*



Fonte: dos autores, prontuário do paciente (2021).

A seguir foi introduzido levotiroxina (LT4), 125 mcg/dia (2 mcg/Kg). O tempo decorrido entre o diagnóstico e a realização da PCI pós dose foram exatos 3 meses. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial para ajuste de dose de LT4, com meta de TSH < 0,1 mUI/l.

A avaliação pré-cirúrgica do risco dos pacientes com câncer diferenciado de tireoide inclui a avaliação clínica, de imagem e citológica (CABANILLAS *et al*., 2016).

A alta distribuição multifocal do câncer da tireoide favorece a escolha da tireoidectomia total, uma vez que, reduz as chances de malignidade do parênquima residual. Além disso, cerca de 5 a 10% das recorrências dos cânceres de tireoide são encontrados no lobo contralateral não ressecado. Ademais, é recomendada nos casos em que há comprometimento dos linfonodos, bem como de forma profilática em tumores T3 e T4, mesmo quando não existe envolvimento linfonodal (NGUYEN *et al.*, 2014). Após a cirurgia, o risco é estimado baseando-se nos achados cirúrgicos e patológicos e as decisões feitas baseadas na necessidade de radioiodoterapia ou supressão de TSH. A avaliação preditiva de mortalidade se dá pelo estadiamento TNM, enquanto o guia ATA (*American Thyroid Association*) é um preditor do risco de recorrência da doença, classificando-a como baixo (< 5%), intermediário (5 a 20 %) ou alto (> 20%) (LAMARTINA *et al*., 2018).

A ablação com iodo radioativo pode ser realizada em conjunto com a tireoidectomia, a fim de eliminar possível câncer residual do tecido da tireoide. Em geral, o guia da ATA recomenda a ablação por ^{131}I em casos de metástase, extensão extratireoidiana, tumor maior que 4 cm ou tumores

menores, mas com características de alto risco como: invasão vascular e histologia agressiva (NGUYEN *et al.*, 2014). Outras terapias podem ser realizadas como a análise do perfil molecular do tumor, o qual auxilia como informação terapêutica e prognóstica para identificar, principalmente, tumores de alto risco que requerem terapia mais intensiva. A mutação driver $BRAF^{V600E}$ é a mais comum, encontrada em 40 a 60% dos carcinomas papilíferos da tireoide. Sua presença está associada com nódulos multifocais, extensão extratireoidiana e metástase linfonodal, o que pode estar associado ao maior risco de mortalidade (LAMARTINA *et al.*, 2018).

Após a cirurgia e a terapia com ^{131}I, recomenda-se a supressão de TSH, uma vez que, células remanescentes do carcinoma papilífero da tireoide podem expressar receptores de TSH, os quais respondem ao estímulo do hormônio circulante TSH aumentando o número de *simporters* de iodeto de sódio e estimulando o crescimento celular. Desse modo, administra-se doses supra fisiológicas de levotiroxina (LT4). A função tireoidiana deve ser inicialmente observada após 6 a 8 meses da tireoidectomia e, dependendo dos resultados, a dosagem deverá ser ajustada (LIMAIEM *et al.*, 2020).

O paciente deve ser reavaliado de 6 a 12 meses após a cirurgia, tendo seu *status* de risco revisado, baseando-se na resposta primária ao tratamento. Para isso, é mandatório a mensuração da tireoglobulina sérica, dos anticorpos anti-tireoglobulina, do US cervical e de outros exames que se julgar necessário. Tais resultados são essenciais para o planejamento do seguimento do paciente nos próximos anos, uma vez que, 77% dos casos de recorrência da doença são descobertos nos primeiros 5 anos pós cirurgia (CABANILLAS *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

Na infância e na adolescência, todo nódulo deve ser criteriosamente avaliado pelo risco de ser um carcinoma. O ultrassom e a PAAF são os exames mais importantes para o diagnóstico. O tratamento do CDT, nesta faixa etária, consiste em tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar regional. Após o procedimento cirúrgico é necessário a realização de PCI e a radioterapia. A dosagem de tireoglobulina plasmática sob estímulo do TSH é um bom parâmetro de cura. A meta do valor de TSH deve ser < 0,1 mcU/ml.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALOCH, Z.W.; *et al*. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the national cancer institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. Diagnostic Cytopathology, Philadelphia, Pennsylvania (EUA), v. 36, n. 6, p. 425-437, Jun. 2008.

CABANILLAS, M.E.; *et al.* Thyroid cancer. Lancet (London, England), Houston, Texas (USA), v. 388, n. 10061, p. 2783-2795, Dec. 2016.

CHAN, C.M.; *et al.* Pediatric thyroid cancer. Advancer in Pediatrics, Denver, Colorado (EUA), v. 64, n. 1, p. 171-190, Aug. 2017.

CIBAS, E.S.; SYED, Z.A. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Journal of The American Society of Cytopathology, Boston, Massachusetts (EUA), v. 6, n. 6, p. 217-222, Dec. 2017.

FAGIN, J.A.; SAMMUEL, A.W.J. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. The New England Journal of Medicine, Nova York (EUA), v. 375, n. 11, p. 1054-1067, Dec. 2016.

FRANCIS, G.l.; *et al.* Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid: Official Journal of The American Thyroid Association, Richmond, Virginia (EUA), v. 25, n. 7, p. 716-759, July. 2015.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. Câncer de tireoide, 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

LAMARTINA, L.; *et al*. Follow-up of differentiated thyroid cancer- what should (and what should not) be done. Nature Reviews Endocrinology, Roma, Itália, v. 14, n. 9, p. 538-551, Sept. 2018.

LEBOULLEUX, Sophie et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Paris, France, v. 92, n. 9, p. 3590-3594, Sept. 2007.

LIMAIEM, F.; *et al.* Papillary Thyroid Carcinoma. StatPearls. Treasure Island, Florida (USA), Jan. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

MAITRA, A. Sistema endócrino, *In*: VINAY, K.; et al. Bases patológicas das doenças. São Paulo (SP): Elsevier, 2010. p. 2993 -3183.

NGUYEN, Q.T.; *et al.* Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. American Health & Drug Benefits, Henderson, Nevada (EUA), v. 8, n. 1, p. 30-40, Feb. 2015.

PRASAD, P.K.; *et al*. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: an overview for the pediatric oncologist. PEDIATRIC BLOOD & CANCER, Houston, Texas (EUA), v. 67, n. 6, p.e28141, Dec. 2020.

PAULSON, V.A.; *et al.* Thyroid cancer in the pediatric population. GENES, Boston, Massachusetts (USA), v. 10, n. 9, p.723, Sept. 2019.

IMPORTÂNCIA DA PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES E SUA FREQUÊNCIA EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE COLETA E TRANSFUSÃO DA SERRA GAÚCHA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmica do Curso de Farmácia na Universidade de Caxias do Sul (UCS).
[2]Docente do Curso de Farmácia UCS

AUTORES

ROSINÊS PADILHA DA SILVA[1]
LILIANA PORTAL WEBER[2]

Palavras-chave: *anticorpos; transfusão; aloimunização.*

INTRODUÇÃO

Anticorpos irregulares são todos os anticorpos anti-eritrocitários encontrados no soro ou plasma, além dos que ocorrem naturalmente (anticorpos anti-A e anti-B). A imunização para antígenos estranhos ao corpo pode resultar de gravidez ou transfusão de sangue prévia. Após essa exposição, alguns indivíduos formam a chamada aloimunização eritrocitária, que são anticorpos capazes de destruir os eritrócitos transfundidos ou os eritrócitos fetais (BAPTISTA *et al.*, 2017).

Quando uma substância é reconhecida como não específica ao seu organismo, como antígenos eritrocitários, anticorpos irregulares ou aloanticorpos são formados pela resposta imune específica, cuja principal função é a eliminação do antígeno. Os antígenos do grupo sanguíneo são estruturas macromoleculares localizadas na superfície extracelular da membrana de eritrócitos, herdados geneticamente de um ou ambos os pais, podendo ser um carboidrato, proteína ou lipídeo, sendo capazes de desencadear uma reação imunológica e reagir com anticorpos ou linfócitos sensibilizados a partir de uma resposta primária, secundária ou patológica. Este tipo de sensibilização antígeno-anticorpo ocorre principalmente em pacientes com múltiplas transfusões como na anemia falciforme e anemia talassêmica, em que se tem aumento do risco de aloimunização pelas bolsas de sangue por isogrupos diferentes (FERREIRA; JÚNIOR, 2015).

Na prática transfusional deve ser evitado transfundir sangue que contenha um antígeno ABO ao receptor que não o possua, pois uma transfusão incompatível tem como consequência reações transfusionais hemolíticas intravasculares, podendo levar o paciente ao óbito (BAPTISTA *et al.*, 2017). A reação ou não, do sistema imunológico do receptor, depende de genética ou dos fatores adquiridos relacionados ao paciente, dose, número e frequência de transfusões (CRUZ *et al.*, 2011).

A aloimunização eritrocitária é uma resposta imune contra antígenos eritrocitários estranhos, ocorrendo geralmente devido à sensibilização em transfusões de sangue e gestações. Entre os

aloanticorpos anti-eritrócitos, aqueles dirigidos contra antígenos dos sistemas Rh, Kell, Duffy e Kidd são de grande importância clínica, pois reagem a 37° C e causam hemólise no receptor sanguíneo, no feto ou recém-nascido (ALVES *et al*., 2012).

A pesquisa de anticorpos irregulares faz parte de importantes testes sorológicos realizados antes que o paciente receba uma transfusão sanguínea e é essencial para uma transfusão de sangue que não represente risco ao receptor da transfusão, mas o aumento do número de transfusões pode aumentar o risco de aloimunização que pode trazer danos ao paciente, desde febre, hemólise e até mesmo a morte. Portanto, é importante conhecer a frequência de anticorpos irregulares e qual o principal agravante do processo de aloimunização, levando em consideração a quantidade de transfusões, doenças que levaram à transfusão e a diversidade étnica da região, já que a miscigenação pode contribuir para o aumento da aloimunização, entre outros fatores.

O conhecimento das condições clínicas que predispõem à aloimunização são importantes por dois motivos: pode influenciar no tratamento de um paciente e pode levar a uma melhor compreensão da etiologia da reação transfusional (CRUZ *et al*., 2011).

Embora a transfusão seja uma forma de terapia segura e efetiva, existe o risco de efeitos adversos por procedimentos inadequados, erros ou omissões dos profissionais responsáveis pela transfusão, levando o paciente a ter diversos tipos de reações transfusionais devido a uma resposta imunológica contra antígenos estranhos, podendo causar hemólise no receptor do sangue. Configurando-se, portanto, de grande importância clínica (FERREIRA; JÚNIOR, 2015).

Desse modo, este estudo tem como objetivo ressaltar a importância da investigação de anticorpos irregulares na prática transfusional; avaliar o perfil e a frequência dos anticorpos irregulares em pacientes transfundidos em uma unidade de coleta e transfusão de um hospital da Serra Gaúcha.

MÉTODO

O trabalho consiste em uma pesquisa documental realizada no período de março à junho de 2019. Foi realizado um estudo retrospectivo de prontuários em uma unidade de coleta e transfusão de um hospital de Bento Gonçalves que presta atendimento à cidade e região da Serra Gaúcha. O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, aprovado sob o parecer CAAE: 07338919.6.3001.5305. Para a realização do estudo, os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes transfundidos, neste hospital, no período de 2014 a 2018.

Analisou-se a história de pacientes que apresentaram anticorpos irregulares em seus testes sorológicos e coletou-se dados como: sexo, idade, tipagem ABO e Rh, data da transfusão, número de transfusões já realizadas, condição que levaram à indicação de transfusão, número de transfusões, gestações e reações transfusionais. Os dados foram apresentados e discutidos por meio de análise estatística descritiva, frequências absolutas e percentagens.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 9.983 prontuários, dos quais 9768 (97,85%) apresentaram resultado negativo para pesquisa de anticorpos irregulares e 215 (2,15%) apresentaram resultado positivo para

pesquisa de anticorpos irregulares. A média dos anos pesquisados foi de 2,21% de aloimunizações por ano. No período avaliado, dentre os 215 pacientes com anticorpos irregulares positivos houve 10 casos (4,65%) de reações adversas à transfusão.

Durante a pesquisa observou-se a ausência de registro de alguns dados nos prontuários das gestantes. Dados importantes para posterior avaliação dos resultados, como número de gestações, tipagem sanguínea. Apenas o fator Rh foi relatado, levando assim, à exclusão de 63 prontuários de gestantes com anticorpos irregulares positivos neste estudo. Alguns dos pacientes aloimunizados tiveram reações adversas após a transfusão. Dos 215 pacientes com anticorpos irregulares, 10 tiveram reações transfusionais (4,65%).

Em relação ao gênero mais acometido pelos anticorpos irregulares, 141 (65,58%) eram mulheres e 74 (34,42%) homens. A idade desses indivíduos foi dividida em três faixas etárias: 9 aloimunizações em menores de 18 anos (4,19%), 30 aloimunizações em pacientes de 18 a 50 anos (13,95%) e 176 aloimunizações (81,86%) em indivíduos acima dos 50 anos de idade.

A média de aloimunização por mês na agência de transfusão deste hospital foi de 3,58 aloimunizações, sendo um dado novo que pode ser utilizado para comparações em estudos futuros.

O número de transfusões realizadas por paciente foi dividido em pacientes que não realizaram transfusões, por não haver bolsa de sangue compatível, totalizando 34 indivíduos (15,81%) sem nenhuma transfusão; 20 pessoas que realizaram apenas uma transfusão (9,30%); 93 pessoas fizeram menos de 10 transfusões (43,26%) e 68 pessoas realizaram mais de 10 transfusões de sangue (31,63%).

Ao estudar a patologia que levou ao tratamento transfusional, constatou-se um maior índice em pacientes com neoplasias (38,55%), seguido daqueles com hemorragia (15,64%) por procedimentos cirúrgicos ou acidentes com lesões graves e pacientes com anemia (11,64%) decorrentes de desnutrição, idoso, entre outros. Os demais pacientes foram divididos entre outras patologias em menor percentual como: sepse, hepatite, talassemia, icterícia neonatal, anemias por doenças crônicas, entre outras.

Um estudo sobre a frequência de anticorpos irregulares realizado em Minas Gerais, identificou anticorpos irregulares em 0,75% dos pacientes avaliados (MARTINS *et al*., 2008). Outro estudo comparativo, realizado na Bahia, sobre a frequência de anticorpos irregulares no serviço de transfusão sanguínea evidenciou-se um índice de 1,85% de pacientes com anticorpos irregulares positivos (OLIVEIRA; BRAGA, 2015). Anticorpos irregulares ocorrem em até 3% dos pacientes transfundidos, mas em alguns pacientes esse risco é mais significativo, como nos casos de pacientes com anemia falciforme e talassemia (AGUIAR *et al.*, 2019). Assim, a frequência encontrada neste estudo está acima da encontrada nos estudos citados no parágrafo anterior, realizados em diferentes regiões do Brasil, mas consiste com dados encontrados no estudo de realizado por Aguiar.

No estudo realizado em Cuba entre os anos de 1992 e 1993, verificou-se que das 1.403 transfusões analisadas no período, ocorreram 45 reações transfusionais em 34 pacientes, sendo que apenas um não era politransfundido (MARTINEZ *et al.*, 1997). De fato, observa-se que o número de notificações por reação transfusional imediata é maior em pacientes politransfundidos (SOUZA NETO *et al.*, 2012). As reações adversas à transfusão ou os incidentes transfusionais são definidos como agravos ocorridos durante ou após a transfusão sanguínea ou a ela relacionados, podendo ser

classificados em imediatos ou tardios, de acordo com o tempo decorrido entre a transfusão e a ocorrência do incidente (SILVA *et al*., 2009).

Os dados coletados dos prontuários revelaram que o sexo mais afetado pelos anticorpos irregulares foi o feminino. Fato que pode ser explicado especialmente em virtude da gestação que constitui um importante risco de sensibilização. Indivíduos com mais de 50 anos foram os mais aloimunizados, tais resultados podem ser justificados pela propensão às doenças que indicam o uso de hemoterapia, consequentemente, se tornam mais expostos à sensibilização dos eritrócitos quando comparados aos mais jovens. Especificamente em relação a mulheres nessa faixa etária, a maioria já é multípara, o que contribui para aumentar o índice de sensibilização (MARTINS *et al*., 2008).

Em um estudo comparativo da determinação da frequência de anticorpos irregulares pós-transfusionais no Distrito Federal, verificou-se que há uma diferença nos fenótipos ABO, sendo que 38,6% dos participantes eram do grupo A; 8,1% do grupo B; 48,9% do grupo O e 4,3% do grupo AB (FERREIRA; JÚNIOR, 2015). Os dados coletados para o presente estudo evidenciaram que os pacientes do grupo O foram mais aloimunizados, seguidos do grupo A e B respectivamente. Resultado semelhante foi encontrado no estudo realizado por Ferreira e Júnior (2015). Segundo Beiguelman (2003), os grupos sanguíneos mais comuns no Brasil são O e A, abrangendo 87% da população, já o grupo B corresponde 10% e o AB apenas 3%, relatos que convergem aos achados do presente estudo.

As aloimunizações ocorreram principalmente em indivíduos com menos de 10 transfusões. Segundo Blumberg *et al*., (1984), tais eventos contradizem o conceito teórico de que a aloimunização dos eritrócitos é um fenômeno resultante de transfusões crônicas. Na prática, pode-se concluir que vários pacientes se tornam aloimunizados durante suas exposições primárias aos antígenos.

Segundo Martins *et al*., (2008), em um estudo comparativo para verificar a frequência de anticorpos irregulares em um hemocentro em Minas Gerais no período de 1997 a 2005, os resultados apontaram que dentre as principais doenças que levaram à transfusão, 39,73% era por anemia de intercorrência aguda; 31, 51% com anemia devido uma doença crônica; 28,77% por causa oncológica e onco-hematológica. Para Aguiar *et al*., (2019), a frequência de anticorpos irregulares em uma população transfundida mostrou a prevalência de 11 a 16% em pacientes onco-hematológicos; 11 a 16% em indivíduos com doenças crônicas e de 33,4% em portadores de hemoglobinopatias.

O resultado do presente estudo apontou que as neoplasias são uma das principais causas de aloimunização, mas deve-se levar em consideração que o hospital em questão, é referência em oncologia na região da Serra Gaúcha, portanto esse número elevado se deve a esse fator.

CONCLUSÃO

Após ter avaliado a população deste estudo, observou-se uma frequência de anticorpos irregulares maior em comparação à encontrada em outros estudos. Os pacientes transfundidos tem maior probabilidade de formar aloanticorpos eritrocitários, principalmente aqueles em hemoterapia contínua e nas mulheres com múltiplas gestações.

Desta forma, reforça-se a importância da implementação de técnicas para identificação de anticorpos irregulares nos testes pré-transfusionais e a fenotipagem eritrocitária em receptores portadores de doenças crônicas, a fim de evitar a ocorrência de aloimunização e reações hemolíticas promovendo maior segurança transfusional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, K.M.; *et al*. Validation assessment of irregular antibodies investigation at the regional blood center in montes claros city. Revista de Pesquisa: cuidado é fundamental. Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 285-288, jan. 2019.

ALVES, V.M.; *et al*. Pesquisa de aloimunização após transfusão de concentrados de hemácias em um estudo prospectivo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 206-211, 2012.

BAPTISTA, M.W.G.; *et al.* Aloimunização eritrocitária em pacientes de um hospital infantil atendido pelo instituto paranaense de hemoterapia e hematologia de 2007 a 2010. Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba, v. 2, n. 6, p. 131-142, 2011.

BEIGUELMAN, B. Os Sistemas sanguíneos eritrocitários. 3ª ed. Ribeirão Preto, SP: FUNPEC Editora, 2003.

BLUMBERG N. *et al*. Should Chronic Transfusions be matched for antigens other than ABO and Rho (D)? Vox Sang, v. 47, n. 3, p. 205-208, set. 1984.

CRUZ, R. de O.; *et al*. Incidência de aloimunização eritrocitária em pacientes poli transfundidos. Revista Einstein, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 173-178, jun. 2011.

FERREIRA, B.M.; JÚNIOR, M.R. de P. Determinação da frequência de anticorpos irregulares pós-transfusionais. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 13, n. 2, p. 79-86, dez. 2015.

MARTÍNEZ, M.; *et al*. Reacciones transfusionales no hospital nacional de niños entre abril de 1992 e abril de 1993. Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica), San José, v. 32, n. 1-2, p. 17-25, jan. 1997.

MARTINS, P.R.J.; *et al*. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no hemocentro regional de Uberaba-MG de 1997 a 2005. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Rio de Janeiro, v. 30, n. 4, p. 272-276, ago. 2008.

SOUZA NETO, A.L. de S.; BARBOSA, M.H. Incidentes transfusionais imediatos: revisão integrativa da literatura. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 146-150, 2012.

OLIVEIRA, R.C.; BRAGA, J.R.M. Frequência de anticorpos irregulares em serviço de transfusão de sangue em Salvador-Bahia, no período de 2009 a 2013. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, Salvador, v. 2, n. 2, p. 51-57, dez. 2015.

SILVA, K.F.N.; *et al.* Transfusion practice and the instruction of healthcare professionals. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 421-426, dez. 2009.

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À LUZ DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS NO CICLO CIRCADIANO, REVISÃO DE LITERATURA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí.
[2]Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
[3]Médica Graduada pela Universidade do Vale do Sapucaí.

AUTORES

MATEUS GOMES POLO[1]
GUSTAVO JUNHO TOLEDO[1]
VINÍCIUS FONSECA BERNARDES[1]
HELENA DE CUNHA LOPES DE LIMA[2]
LAURA TEODORO CAMPOS FALEIROS[3]

Palavras-chave: *melatonina; sono; luz azul.*

INTRODUÇÃO

Ciclo circadiano

O ciclo circadiano, também conhecido como ritmo circadiano é o relógio biológico que o corpo humano segue rigorosamente, sendo responsável por controlar a interposição dos padrões de sono e vigília, além de muitos outros processos dentro do corpo. Em adultos saudáveis, esse padrão promove picos mais altos de energia no meio da manhã e no final da tarde. Durante as primeiras horas da madrugada (2 e 4 horas) e no início da tarde (13 e 15 horas), o corpo atinge níveis mais baixos de energia. Este ciclo pode variar dependendo da idade, saúde e estilo de vida que o paciente adota (GUYTON, 2002).

Diariamente o organismo experimenta mudanças físicas e comportamentais a medida em que este ciclo se desenvolve. Várias atividades do cotidiano giram em torno de como o organismo interage com essas mudanças, ditando quantas horas deve permanecer ativo e quantas horas passa em repouso. Os padrões do sono dependem fundamentalmente do ciclo circadiano.

A luz e a produção de melatonina

A luz desempenha um papel fundamental na regulação do ritmo circadiano. Uma vez que os olhos captam a luz do sol, um impulso nervoso é enviado ao hipotálamo que, por sua vez, promove um ambiente de alerta no organismo. Caso o indivíduo seja privado da exposição à luz por um longo período, o sistema nervoso induz uma maior liberação de melatonina. Por esse motivo o organismo tende ao cansaço uma vez que o sol se põe (ZERBINI, 2018).

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio fundamental para a manutenção do ciclo biológico, sendo produzida pela glândula pineal a partir do aminoácido serotonina. Dessa forma, quando a glândula pineal é estimulada por neurônios do trato retino-hipotalâmico pela luz do meio externo, a biossíntese do hormônio melatonina diminui. Assim, a conversão de serotonina é substancialmente maior no período noturno do que no diurno, devido à ausência de luz. Por conseguinte, a exposição à luz artificial durante à noite pode provocar alterações na produção de melatonina e nos processos fisiológicos do ciclo circadiano, regulado pelos períodos de claro e escuro, tópicos desenvolvidos nesta revisão (ALBERNAZ XAVIER, 2019). A luz azul, presente atualmente em sua forma artificial nos aparelhos eletrônicos, é uma onda luminosa de alta frequência e de pequeno comprimento que exerce um papel de destaque na estimulação dos processos biológicos. Essa luz inibe a conversão do hormônio melatonina e gera uma estimulação excessiva do ciclo circadiano, inclusive, em períodos noturnos (FIGUEIRO, 2009).

O objetivo deste estudo foi esclarecer os possíveis efeitos que a luz emitida pelas telas de dispositivos eletrônicos podem exercer sobre o bom funcionamento e manutenção do ciclo circadiano humano. Os efeitos desse processo, alterações nos períodos de sono e de vigília, mudanças comportamentais e outras anormalidades metabólicas serão abordados de forma detalhada a seguir.

MÉTODO

Pesquisa de revisão de literatura nas bases de dados vinculadas à saúde, realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021. A busca por referencial teórico ocorreu na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed*, portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos que inclui referências da base *Medline* e outros jornais ligados às ciências biológicas de artigos biomédicos. Utilizou-se ainda, a biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (*SciELO*) e fontes de evidências primárias: *Medline* via *Ovid*, *Embase*, *Lilacs*, *Scopus* e *Web of Science*.

Foram utilizadas as palavras-chaves: melatonina; sono; luz azul, sendo estas vinculados aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e ao *Medical Subject Headings* (*MeSH*), vocabulário controlado da *National Library of Medicine* (*NLM*), utilizado para indexação de artigos para o *PubMed*.

A busca foi desenhada para focar em dois conceitos principais: luz e ritmo circadiano. Assim, foram escolhidos os termos de busca relacionados à luz ("exposição à luz" OU "luz artificial") e os relacionados ao ritmo circadiano (circadiano E melatonina OU "sono REM"). Os termos foram pesquisados nos títulos, resumos e palavras-chave dos artigos e não incluíram apenas "leve", devido a sua ambiguidade e uso frequente em expressões idiomáticas.

Desta busca, foram encontrados 37 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de seleção estabelecidos foram: publicações no período de 2009 a 2020; nos idiomas em inglês, português e espanhol; publicações que abordam o tema dos efeitos da luz no ritmo circadiano; artigos com o delineamento prudente ao tema contendo informações sobre o hormônio melatonina e o seu mecanismo de ação, outras cores de luz e inovações para contrapor

os efeitos negativos da luz azul no sono. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam o tema da influência da luz sobre o sono; publicados anteriormente a 2009.

Por conseguinte, foram identificados e selecionados artigos de revisões sistemáticas relevantes e estudos clínicos randomizados. Desta busca inicial, que resultou em 37 artigos, nenhum foi removido por ser duplicado. Após a triagem de títulos e resumos foram excluídos 23 estudos, pois não satisfizeram os critérios de inclusão. Ao analisar os artigos selecionados pelos critérios de inclusão, foi feita a tabela na plataforma *Excel* que compilou os resultados da exposição da luz azul produzida por dispositivos eletrônicos. Como atributos relevantes para conclusão, buscou-se o tempo de exposição; a comparação com outras cores de luz, como: verde, vermelha e branca; qualquer distúrbio causados pelo mau funcionamento do ciclo circadiano; transtornos de humor; se o estudo contemplou a exposição controlada de luz azul que forneceu algum benefício. Esta tabela no *Excel* serviu para organização da coleta de dados e aproveitamento do tempo com as ferramentas de ordenação da própria plataforma.

Para classificar o nível de evidência dos estudos selecionados, foram utilizadas as categorias da *Agency for Health Research and Quality* (*AHRQ*, 2015) que abrangem seis níveis: Nível I - evidências resultantes da metanálise de múltiplos ensaios clínicos controlados e randomizados; Nível II – evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível III - evidências de estudos quase-experimentais; Nível IV- evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou de abordagem qualitativa; Nível V - evidências de relatos de caso ou experiência; Nível VI - evidências baseadas em opiniões de especialistas .

Esta revisão de literatura foi realizada com o intuito de analisar os resultados dos artigos e determinar: as cores e frequências de onda que mais afetam a produção de melatonina pelo organismo; o efeito supressor da luz sobre o sono; o tempo de exposição médio à luz; os distúrbios físicos e psicológicos provenientes da privação do sono pela luz; benefícios da terapia de luz e outras medidas de contraposição aos efeitos negativos da luz azul; o possível uso de óculos bloqueadores de luz azul.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cores de onda

Quatro artigos relataram uso de múltiplas frequências de onda durante o delineamento experimental (TÄHKÄMÖ, 2019; VAN DER MAREN, 2018; KILLGORE, 2018; NAJJAR, 2014), enquanto 11 artigos optaram pelo uso da luz azul (FIGUEIRO, 2020; WAHL, 2019; ZERBINI, 2018; SLETTEN. 2017; MUNCH, 2016; YAN, 2016; VAN DER LELY, 2015; REVELL, 2012; LESNIAK, 2011).

Três artigos relatam o uso da luz verde e amarela (TÄHKÄMÖ, 2019; VAN DER MAREN, 2018; NAJJAR, 2014). Quatro afirmam terem feito o uso da luz vermelha (FIGUEIRO, 2020; TÄHKÄMÖ, 2019; VAN DER MAREN, 2018; NAJJAR, 2014). Apenas Van Der Maren *et al.*, (2018) afirmaram o uso de iluminação da cor branca.

Efeito supressor de melatonina

Treze dos artigos citados afirmam que a incidência da luz em períodos que antecedem o sono reduziram a produção de melatonina pelo organismo. Najjar *et al.* (2014) afirmaram que o uso da luz azul em combinação com frequências de luz branca possuem um efeito regulatório sobre a produção de melatonina (FIGUEIRO, 2020; TÄHKÄMÖ, 2019; WAHL, 2019; VAN DER MAREN, 2018; KILLGORE, 2018; ZERBINI, 2018; SLETTEN, 2017; MUNCH, 2016; VAN DER LELY, 2015; YAN, 2016; NAJJAR, 2014; REVELL, 2012; LESNIAK, 2011).

Tempo de exposição médio

Cinco artigos descreveram um período de exposição à luz para o início do efeito inibitório da melatonina (KILLGORE, 2018; VAN DER MAREN, 2018; NAJJAR, 2014; REVELL, 2012; LESNIAK, 2011). Sletten *et al.*, (2017) e Munch *et al.*, (2019) descreveram um período médio de 6 horas de exposição à luz para que houvesse um decréscimo significativo do nível salivar de melatonina, enquanto Yan *et al.*, (2016) descreveram que esse decréscimo foi mensurado em apenas 4 horas.

Distúrbios associados à exposição da luz azul

Wahl *et al.*, (2019) elucidam um aumento substancial na ocorrência de eventos cardiovasculares e no transtorno do trato gastrointestinal, como refluxo e úlceras gástricas em pacientes expostos à luz azul antes do período de repouso.

Dois artigos relataram a ocorrência de crises hipertensivas em pacientes que participaram do estudo. Isso se dá, pois, a privação de sono possui efeito cumulativo, sendo que a restrição do sono em indivíduos saudáveis tem implicações para a interrupção da função cardiovascular, inflamatória e cognitiva (TÄHKÄMÖ, 2019; NAJJAR, 2014).

Figueiro *et al.*, (2020) relataram que foi registrado maior incidência da síndrome metabólica e aumento da glicemia em jejum. Este quadro provocou o aumento da pressão arterial nas mulheres. Nos homens, verificou-se níveis mais altos de triglicérides naqueles que chegaram a ser privados do sono. Nenhuma das revisões sistemáticas mencionou o aumento de acidentes laborais como decorrente dessa exposição. No entanto, isso pode não ter sido possível de identificar e relatar, uma vez que, não houve acompanhamento dos pacientes em longo prazo.

Transtornos de humor

Dois artigos relatam a ocorrência de bipolaridade e depressão em pacientes expostos à luz azul antes do sono. Pesquisas recentes sugerem uma relação bidirecional direta entre depressão e sono. Dessa forma, a privação de sono pode gerar alterações no funcionamento de neurotransmissores como a serotonina, promovendo o desenvolvimento de depressão e potencializando os distúrbios de humor (WAHL, 2019; ZERBINI, 2018).

Ademais, Tähkämö *et al.*, (2019) referem um acentuado desânimo nos pacientes expostos à luz azul em horários próximos ao repouso, no respectivo estudo.

Benefícios da terapia de luz e outras medidas de contraposição aos efeitos negativos da luz azul

Como já é esperado, não são apenas malefícios pela exposição controlada da luz azul. Cinco artigos mostraram a técnica de terapia de luz (exposição controlada para suprimir a produção de melatonina) para regular o ritmo circadiano, aumentar o nível de atenção em trabalhadores do período noturno e no tratamento do Alzheimer. Melhorando assim, a qualidade do sono, a atenção no período da tarde e, aos trabalhadores do período noturno, melhorar a sonolência subjetiva durante o trabalho, provendo maior estado de alerta e reduzindo o risco de acidentes (KILLGORE, 2018; SLETTEN, 2017; NAJJAR, 2014; REVELL, 2012; LESNIAK, 2011).

Ademais, Killgore *et al.*, (2018) realizaram estudos utilizando a exposição de luz azul e âmbar durante a manhã, em dois ciclos de 30 minutos com o *goLITE*. O estudo demonstrou que a exposição pela manhã e a consequente redução de melatonina durante o período da tarde estão associadas à maior ativação cerebral nas áreas de vigilância, seleção de ação e controle cognitivo. Obtendo, melhor desempenho de vigilância durante tarefas simples, contudo, não significante em tarefas mais complexas.

Óculos bloqueadores de luz azul

Van Der Lely *et al.*, (2015), realizaram um estudo com o uso de óculos bloqueadores de luz azul em comparação com aqueles com lentes normais. Como resultado, as lentes bloqueadores de luz azul se apresentaram úteis contra os efeitos de alerta providos pela luz de telas de LED antes de dormir, podendo reduzir os efeitos negativos sobre o ciclo circadiano em adolescentes. Provendo, dessa forma, melhor humor, desempenho durante à tarde e mais qualidade de sono.

Wahl *et al.*, (2019), contemplam que o uso desses óculos filtradores de luz podem proteger os trabalhadores noturnos de doenças como câncer e cardiovasculares, pois limitam a atividade metabólica desregulada.

Limitações

Apresentaram-se limitações pela escassez de estudos de amplo campo amostral. Muitos estudos se utilizaram de aparelhos emissores de luminosidade, adquiridos comercialmente como o goLITE, ao invés de usar os próprios dispositivos eletrônicos mais habituais (*smartphones* e computadores). Também vale ressaltar que, os estudos selecionados apresentaram períodos de exposição diferentes entre si, dessa forma, dificultando uma análise completa e horizontal das estatísticas apresentadas. Alguns estudos negligenciaram diferenças como idade e gênero nos grupos de comparação, possivelmente diminuindo a fidelidade dos resultados apresentados pelos respectivos estudos.

CONCLUSÃO

Há evidências que confirmam a hipótese de que a exposição prolongada à luz de dispositivos eletrônicos prejudica substancialmente o sono, principalmente quando a exposição ocorre em um período inferior a 2 horas antes do início do repouso. A luz azul emitida por estes dispositivos gera um efeito inibitório na produção de melatonina superior quando comparada com outras frequências de onda. Inclusive, corroboram com a ocorrência de diversas disfunções orgânicas como: aumento da pressão arterial, recorrência de neoplasias e até mesmo certos distúrbios de humor, em virtude da privação de sono;

Há evidências limitadas que sugerem o uso de terapias adjuvantes utilizando a luz para o tratamento de certas disfunções metabólicas, tais como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e certas condições psiquiátricas

Reitera-se o fato de que, novos estudos prospectivos e que levam em conta fatores como idade, gênero e possíveis manifestações de doenças tardias à análise inicial devem ser realizados, a fim de avaliar possíveis impactos da luz no ciclo circadiano que ainda não tenham sido observados. Neste sentido, é importante o uso da terapia de luz para o tratamento de condições neurológicas preexistentes, bem como seu uso em trabalhadores noturnos. Essa recomendação se dá por conta de seu baixo custo, fácil implementação, bem como outros diversos benefícios que puderam ser observados durante a revisão da literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERNAZ XAVIER, E.; *et al*. O papel da melatonina na fisiologia normal e patológica (a melatonina na fisiologia). Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 8, n. 1, p. 64-74, mai. 2019.

FIGUEIRO, M.G.; *et al*. Preliminary evidence that both blue and red light can induce alertness at night. BMC neuroscience, v. 10, n. 1, p. 1-11, Dec. 2009.

FIGUEIRO, M.G.; *et al*. Red light: A novel, non-pharmacological intervention to promote alertness in shift workers. Journal of Safety Research, v. 74, p. 169-177, Sept. 2020.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

KILLGORE, W.D. S.; *et al*. Changes in morning salivary melatonin correlate with prefrontal responses during working memory performance. Neuroreport, v. 29, n. 6, p. 488-494, Apr. 2018.

LESNIAK, N.Z.; *et al*. Implications of controlled short-wavelength light exposure for sleep in older adults. BMC Research Notes, v. 4, n. 1, p. 334, Dec. 2011.

MÜNCH, M.; *et al*. Blue-enriched morning light as a countermeasure to light at the wrong time: effects on cognition, sleepiness, sleep, and circadian phase. Neuropsychobiology, v. 74, n. 4, p. 207-218, July. 2016.

NAJJAR, R.P.; *et al*. Chronic artificial, blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements. PloS one, v. 9, n. 7, July. 2014.

REVELL, V.L.; *et al*. Human phase response curve to intermittent blue light using a commercially available device. The Journal of physiology, v. 590, n. 19, p. 4859-4868, Oct. 2012.

SLETTEN, T.L.; *et al*. Randomised controlled trial of the efficacy of a blue-enriched light intervention to improve alertness and performance in night shift workers. Occupational and environmental medicine, v. 74, n. 11, p. 792-801, Nov. 2017.

TÄHKÄMÖ, L.; *et al*. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. Chronobiology international, v. 36, n. 2, p. 151-170, Feb. 2019.

VAN DER, L.S.; *et al*. Blue blocker glasses as a countermeasure for alerting effects of evening light-emitting diode screen exposure in male teenagers. Journal of Adolescent Health, v. 56, n. 1, p. 113-119, Jan. 2015.

VAN DER, M.S.; *et al*. Daily profiles of light exposure and evening use of light-emitting devices in young adults complaining of a delayed sleep schedule. Journal of biological rhythms, v. 33, n. 2, p. 192-202, Apr. 2018.

WAHL, S.; *et al*. The inner clock - Blue light sets the human rhythm. Journal of biophotonics, v. 12, n. 12, Dec. 2019.

YAN, S.; *et al*. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. International journal of ophthalmology, v. 9, n. 7, p. 1066, July. 2016.

YEAR, F.; Methods guide for comparative effectiveness reviews. Agency for healthcare research and quality, 2015. Disponível em: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/cer-methods-guide/overview/. Acesso em: 11 de fevereiro de 2021

ZERBINI, G.; *et al*. Strategies to decrease social jetlag: Reducing evening blue light advances sleep and melatonin. European Journal of Neuroscience, v. 51, n. 12, p. 1-40, Dez, 2018.

AS IMPLICAÇÕES DA REATIVIDADE CRUZADA NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS E NA PROTEÇÃO DE VACINAS

FILIAÇÃO

[1] Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis - MG
[2]Docente da Universidade do Estado de Minas Gerais – Ibirité, MG.

AUTORES

PAULA FONTES LELIS[1]
JULIANA SOUZA MARTINS[1]
JULIA GATTI LADEIA COSTA[2]

Palavras-chave: *reação cruzada; vacina; diagnóstico sorológico.*

INTRODUÇÃO

O diagnóstico sorológico é de grande importância epidemiológica porque permite a confirmação do agente infeccioso e a detecção precoce da instalação de surtos de doenças. Também permite a condução de investigações pertinentes e auxilia na redução da gravidade das epidemias. Sendo assim, é fundamental o conhecimento de quais anticorpos produzidos contra um antígeno específico poderiam, ocasionalmente, reconhecer um antígeno próprio estruturalmente similar ou mesmo outros antígenos de microrganismos, em um processo imunológico conhecido como reatividade cruzada (SANTOS, 2017; CHADA *et al.*, 2017).

Em contrapartida, o processo de proteção cruzada é definido como a capacidade de um anticorpo produzido pela vacina administrada para reagir contra outras variantes circulantes e emergentes da cepa vacinal. Há um forte empenho no campo da imunoterapêutica na identificação de epítopos em sítios antigênicos capazes de gerar anticorpos ou que sejam usados como antígenos vacinais. Nesse contexto, são estimuladas pesquisas por antígenos vacinais que possam induzir reação ampla e cruzada de anticorpos reativos ou mesmo "universais". O mecanismo de proteção cruzada foi a base da primeira vacina desenvolvida que erradicou globalmente a varíola (CROWE, 2017; MATOS, 2015).

Nesse contexto, ressaltam-se as limitações associadas às reações cruzadas em métodos de diagnóstico sorológicos utilizados na rotina clínica no Brasil e no mundo. Condições que dificultam a definição diagnóstica e o tratamento adequado de doenças, sobretudo as infecciosas. Já no que diz respeito à imunização, observa-se possibilidade da criação de uma vacina com uma ampla resposta de proteção cruzada de anticorpos que forneça proteção eficaz contra cepas variantes de doenças emergentes, especialmente em um contexto pandêmico de rápida evolução (CHADA *et al.*, 2017).

O objetivo da presente revisão de literatura foi demonstrar a importância do conhecimento e estudo sobre o processo imune de reatividade cruzada, no contexto de métodos diagnósticos e

proteção vacinal. Assim como evidenciar o potencial promissor à saúde fornecido pela continuidade da pesquisa neste importante campo da imunologia.

MÉTODO

Revisão integrativa e narrativa realizada no período de dezembro de 2020 à fevereiro de 2021. A busca de artigos científicos ocorreu nas bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Google acadêmico*. Na busca foram utilizados os descritores: reação cruzada; proteção cruzada; imunização; diagnóstico sorológico. Tais palavras-chave foram pesquisadas de forma independente. Foram selecionados os textos que mais se adequaram à proposta da pesquisa. Desta busca resultaram 32 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os resumos dos estudos encontrados foram lidos por dois pesquisadores distintos, componentes da equipe. Foram então incluídos os artigos que apresentavam descrições adequadas de reatividade cruzada no contexto de proteção vacinal e diagnóstico sorológico, publicados no período de 2015 a 2021, nos idiomas português e inglês, totalizando 12 estudos. Foram excluídos os artigos duplicados ou divergentes à temática da pesquisa. Posteriormente, foi realizado a leitura dos textos selecionados na íntegra, a fim de coletar os dados para a pesquisa. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma narrativa, abordando aspectos: reação cruzada, proteção cruzada, diagnóstico sorológico e vacinas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os aspectos que envolvem a reação cruzada na prática clínica demonstram significativa variedade de implicações relacionadas às imunizações e ao diagnóstico. No âmbito da proteção vacinal é relevante destacar o estudo recente da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Fundação Oswaldo Cruz, o qual observou que a vacina atenuada da febre amarela se mostrou eficaz na proteção do vírus da *zika*, por meio de mecanismo de proteção cruzada. Ressalta-se que ambas as doenças são transmitidas por vírus da família Flavivírus. Neste cenário, torna-se relevante observar que no Nordeste do Brasil, região com significativa incidência de microcefalia por vírus *zika*, há importante falha na cobertura da vacinação contra o vírus da febre amarela, o que conduz à observação da associação entre as variáveis (VICENTE *et al*., 2019)

Já em relação à associação entre o vírus da *zika* (ZIKV) e o vírus da dengue (DENV), destacam-se pesquisas que abordam a elaboração de vacinas pan-flavivírus que visam proteção contra o *zika* e os quatro sorotipos da dengue, induzindo reatividade cruzada protetora por uma resposta celular com ativação de células T, enquanto reduzem concomitantemente a produção de anticorpos de reação cruzada que, nesse contexto, contribuem para o agravamento da doença. Tendo em mente que o DENV e o ZIKV circulam juntos em vários países, a necessidade de compreender o impacto protetor da imunidade DENV pré-existente sobre a infecção subsequente pelo ZIKV e vice-versa, torna-se urgente. Nesse cenário, a vacina ideal para essas condições pode ser aquela que produz proteção robusta de longa duração contra ambos os vírus, por meio de uma combinação de respostas de células T CD8 + e anticorpos. É necessário destacar o significativo impacto que uma

vacina pan-flavivírus poderia gerar em regiões endêmicas para estas doenças tropicais, principalmente em condições de pobreza e vulnerabilidade social (WEN; SHRESTA, 2019).

Observa-se, além disso, estudos sobre a proteção cruzada com vistas à produção de vacinas para possíveis pandemias. A experiência na pandemia A/H1N1 e as infecções posteriores a ela, causadas por uma nova gripe aviária A/H7N9, indicam que há um risco aumentado de recomposição de vírus capazes de serem transmitidos de animais para humanos e entre humanos. Da mesma forma, devido a plasticidade antigênica e filogenética dos vírus da influenza aviária H5N1, deve-se aumentar a atenção para possíveis pandemias decorrentes da recombinação desses vírus. Como vivenciado durante a pandemia SARS-CoV-2, a produção de cepas de vacina geralmente começa após o início da transmissão em nível pandêmico, o que ocasiona impactos globais severos. No entanto, considerando a imunidade de proteção cruzada e memória de longo prazo, pode ser possível produzir uma vacina capaz de induzir a formação de anticorpos que protegem também contra futuras recombinações ocorridas na mesma família de vírus, algo essencial para a contenção precoce da doença em uma situação pandêmica. Sendo assim, as características desejadas de uma pré-vacina ideal a ser armazenada para controle de surto durante o início de uma pandemia são: segurança, imunogenicidade adequada, imunidade de proteção cruzada, preservação de dose de antígeno e memória de longo prazo (PINOTTI *et al.*, 2021; CROWE, 2017; CHADA *et al.*, 2017).

Ainda no âmbito da proteção cruzada, torna-se importante ressaltar os estudos que demonstram aumento significativo nos níveis de anticorpos de alguns tipos de HPV geneticamente próximos aos empregados em cada categoria de vacina disponível para esse vírus. Como exemplo, verifica-se que para a vacina quadrivalente (HPV 6, 11, 16, 18) há trabalhos que mostram a proteção cruzada contra HPV 31 e 45 em 62% dos casos. Já a vacina bivalente (HPV 16, 18) mostrou 94,2% de proteção contra HPV 45. Evidencia-se que ambas as vacinas são aprovadas no Brasil, de modo a contribuir significativamente para prevenção de condições como o câncer de colo uterino ou mesmo condições não malignas, como os condilomas acuminados que geram alto custo para o tratamento e consequências locais graves por conta de cirurgias e cauterizações (PASSOS, 2008).

Em contrapartida, a considerável relação estrutural e genética entre o ZIKV e DENV foi hipotetizada como causa de reação cruzada entre esses vírus intimamente relacionados, o que pode tornar o diagnóstico específico bastante desafiador. Além disso, há trabalhos que afirmam existir proteção cruzada da vacina da febre amarela também para o ZIKV. Entretanto, destaca-se a possibilidade de fator de confusão, uma vez que, a suposta imunidade a ambos os vírus pode ser resultado da presença de anticorpos heterólogos oriundos mesmo grupo e que respondem positivamente aos testes para infecções por ZIKV. Em uma população onde outros flavivírus são endêmicos, o diagnóstico sorológico torna-se de difícil interpretação, já que o alto grau de reações cruzadas nos ensaios para detecção de IgM e IgG pode levar a resultados falso-positivos, de modo a realçar a necessidade de confirmação por isolamento molecular ou viral. Como ZIKV está circulando em países com transmissão de vírus da dengue e onde a vacina para febre amarela é comumente administrada, a incapacidade de diferenciar de forma confiável as respostas de anticorpo de flavivírus é um sério impedimento para precisão de diagnóstico e vigilância (SANTOS, 2017; PRIYAMVADA *et al.*, 2017).

Cabe salientar que as implicações no diagnóstico são percebidas quando se analisa a reatividade cruzada nos testes sorológicos entre *leishmaniose* visceral e doença de Chagas em áreas de co-endemicidade, mais especificamente na Amazônia Oriental, incluindo os Estados do Pará e Amapá. O diagnóstico da *leishmaniose* visceral é dificultado, especialmente, por ser uma doença com distribuição geográfica comum a outras doenças tropicais com quadro clínico mais inespecífico. Apesar de o exame parasitológico constituir o método de maior especificidade para o diagnóstico de *leishmaniose* visceral, há certa dificuldade de realização, além de apresentar baixa sensibilidade. Dessa maneira, os testes mais utilizados no Brasil para o diagnóstico desta condição são os sorológicos, os quais apresentam como limitação importante a possibilidade de reações cruzadas com outras espécies da família *Trypanosomatidae*, em especial com o T*rypanosoma cruzi*, agente da doença de Chagas. Assim, são necessários desenvolvimento e a disponibilização de testes adicionais com maior especificidade (DALTRO *et al.*, 2018; MATOS, 2015).

Destaca-se, a existência de trabalhos que demonstram a ocorrência de reações cruzadas em testes diagnósticos de Covid-19 em pacientes com infecção prévia por outros coronavírus, ZIKV, DENV e fator reumatoide. Além disso, existem relatos de pacientes recém-vacinados contra *influenza* que apresentaram o resultado falso positivo na detecção de anticorpos de fase aguda contra o SARS-CoV-2. Visto que, as amostras sorológicas utilizadas nessa análise pertenciam a uma soroteca anterior ao surgimento da Covid-19. Casos de sorologias falso positivas em pacientes com doença autoimune foram descritas na literatura para SARS-CoV-1 (DIAS *et al.*, 2020).

Os exemplos citados reforçam a necessidade de se questionar a acurácia dos testes diagnósticos sorológicos disponíveis atualmente. Devido a possibilidade de resultados equivocados em virtude do mecanismo de reatividade cruzada em indivíduos que possuem anticorpos contra outras doenças. Isso pode ser observado no caso de testes diagnósticos para a infecção pelo ZIKV que apresentaram resultados falso positivos em indivíduos com anticorpos contra a dengue. Um estudo brasileiro de 2020 ressaltou uma grande diferença nos valores de sensibilidade e especificidade dos *kits* comerciais, havendo casos de testes que apresentaram grande oscilação de sensibilidade, chegando a 10%, ou seja, a capacidade do teste em identificar os indivíduos que possuem a doença ativa é muito baixa. A falta de sensibilidade em testes diagnósticos afeta diretamente as estimativas de risco de uma doença, podendo interferir diretamente nas atividades de vigilância em saúde (VEROTTI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, na tentativa de reduzir a ocorrência da reatividade cruzada no diagnóstico sorológico, é essencial o aprimoramento dos testes com produção de antígenos recombinantes, o que visa melhorar a especificidade deles. Por exemplo, na elucidação dos casos de gestantes e no monitoramento da possibilidade de síndrome congênita do *zika* e microcefalia, uma abordagem com mais amostras e testes mais específicos resultaria em uma avaliação mais fidedigna dos resultados. Todos os fatores e eventos citados reforçam que a viabilidade dos métodos diagnósticos é limitada e requer uma atenção criteriosa para uma interpretação correta dos testes sorológicos.

Visto que, a descoberta de proteção cruzada promove grandes avanços relacionados à imunização, ressalta-se a importância de estudar e pesquisar mais a respeito desse processo, sobretudo em áreas de vulnerabilidade social com escasso acesso às ações e serviços de saúde. Estudos cuidadosos de neutralização e outras funções antivirais mediadas por anticorpos revelam que os humanos podem produzir anticorpos muito diversos e potentes, podendo contribuir para o desenvolvimento racional de novas vacinas com princípios de imunização reversa para *design* baseado em estrutura.

A busca pelo aprimoramento das técnicas de diagnóstico laboratorial e os estudos sobre desenvolvimento de imunização à população devem considerar o processo de reação cruzada como importante mecanismo imunológico. Vê-se, portanto, a necessidade da continuidade do estudo e pesquisa sobre a reatividade cruzada no contexto da prática clínica para o aprimoramento do conhecimento, resolubilidade e avanço nos diagnósticos sorológicos e na proteção de vacinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHADA, K.E.; *et al*. A systematic review and meta-analysis of cross-reactivity of antibodies induced by oil-in-water emulsion adjuvanted influenza H5N1 virus monovalent vaccines. Vaccine, v. 35, n. 24, p. 3162-3170, Apr. 2017.

CROWE, J.E. Principles of Broad and Potent Antiviral Human Antibodies: Insights for Vaccine Design. Cell Host Microbe, v. 22, n. 2, p. 193-206, July. 2017.

DALTRO, R.P.; *et al*. Avaliação da reatividade cruzada de testes sorológicos para Doença de Chagas crônica em indivíduos infectados com Leishmaniose Cutânea e Visceral. Apresentado no Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Olinda-Brasil. set. 2018.

DIAS, V.M.C.H.; *et al*. Testes Sorológicos para Covid-19: Interpretação e aplicações práticas. Journal of infection control, v. 9, n. 2, p. 90-101, abr./jun. 2020.

MATOS, H.J. Reação cruzada nos testes sorológicos entre doença de Chagas e leishmaniose visceral em regiões endêmicas para ambas as doenças. Revista Pan-Amazânica de Saúde, v. 6, n. 1, p. 65-68, mar. 2015.

PASSOS, M. Médico esclarece questões sobre HPV e vacinação. Agência Fiocruz de Notícias, 2008. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/médico-esclarece-questões-sobre-hpv-e-vacinação. Acesso em: 05 de fevereiro de 2021.

PINOTTI, F.; *et al*. Potential impact of individual exposure histories to endemic human coronaviruses on age-dependent severity of COVID-19. BMC Med, v. 19, n. 19, p. 1-12, Jan. 2021.

PRIYAMVADA, L.; *et al*. Humoral cross-reactivity between Zika and dengue viruses: implications for protection and pathology. Emerg Microbes Infect, v. 6, n. 5 , p. 1-6, May. 2017.

SANTOS, A.S. Avaliação de protocolo molecular em amostras alternativas e métodos sorológicos no diagnóstico laboratorial do Zika. Dissertação de metrado em Medicina Tropical. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2017.

VEROTTI, M.P.; *et al*. Avaliação da acurácia de testes diagnósticos sorológicos para o vírus Zika: uma síntese de evidências. Comunicação em Ciências da Saúde, v. 31, n. 1, p. 115-123, set. 2020.

VICENTE, A.C.; *et al*. Yellow Fever Vaccine Protects Resistant and Susceptible Mice Against Zika Virus Infection. BioRxiv preprint. Mar. 2019.

WEN, J. SHRESTA, S. Antigenic cross-reactivity between Zika and dengue viruses: is it time to develop a universal vaccine? Current opinion in immunology. v. 59, p. 1-8, Aug. 2019.

IMUNIZAÇÃO EM IDOSOS: PARTICULARIDADES E DESAFIOS

FILIAÇÃO

[1]Discentes da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS - BH;
[2] Orientadora, mestre em bioquimica e imunologia pela UFMG, doutorado em imunologia pela UFMG e docente da Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS -BH.

AUTORES

RAMONA DIAS HORTA[1]
ALICE MAIA MARINHO DE ANDRADE[1]
CHRISTIAN DIEGO HERNÁNDEZ CAMACHO[1]
KITTARO OITTAVO MOREIRA TEIXEIRA DA LUZ[1]
ELAINE SPEZIALI DE FARIA[2]

Palavras-chave: *imunização; idosos; vacina.*

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial cresce significativamente em todo o mundo. A população com mais de 60 anos poderá chegar a 2 bilhões de indivíduos até 2050. De maneira semelhante, será observado com a faixa etária acima de 80 anos (FONTANA *et al*., 2014; OPAS, 2018; PALERMO, 2020). Fisiologicamente, a senescência é acompanhada de mudanças graduais em células e tecidos e o sistema imune é afetado bem precocemente (imunossenescência). Tais alterações estão associadas a maior suscetibilidade dos idosos às doenças crônicas e infecções graves (PAWELEC, 2020; CAMPISI *et al.*, 2019; FURMAN *et al.*, 2019; KIRKWOOD, 2017; FULOP *et al*., 2016; FRANCESCHI *et al.*, 2000).

Frente a esse panorama, a vacinação torna-se eficaz na prevenção e proteção contra infecções, uma vez que, ela é responsável por induzir uma resposta imune eficiente. Neste contexto, a imunização se apresenta como importante aliada para a população idosa. Entretanto, a eficácia de uma vacina depende da resposta imune do indivíduo e, ao longo dos anos, dados na literatura demonstram uma diminuição no efeito protetor da vacinação para H1N1 e H3N2 no idoso em relação às crianças e adultos mais jovens, caracterizado pela resposta imune inadequada ou ineficaz (IULIANO *et al*., 2018; GOODWIN *et al*., 2006ab; HAINZ *et al*., 2005; ARTZ *et al*., 2003; ZHENG; FLAVELL, 1997; MILLER; KELSOE, 1995; MAKINODAN; KAY, 1980). Uma explicação plausível para essa ineficiência é o microambiente do sistema imune que, no idoso, se mostra extremamente alterado. Exemplificado pelo declínio na produção e atividade dos linfócitos T e B e um estado de inflamação crônica de baixo grau conhecido como "*inflammaging*" (FULOP *et al.*, 2018; MULLER; PAWELEC, 2014).

De maneira semelhante ao vírus da influenza, o vírus da Covid-19 também apresenta um aumento da morbimortalidade linear ao aumento da idade do paciente (CIABATTINI *et al*., 2020).

Nesse contexto, a vacinação torna-se uma ferramenta importante para diminuir a transmissão viral e as hospitalizações, contribuindo para a redução da incidência de doenças e o ônus financeiro ao sistema de saúde (SMETANA *et al.*, 2017). Entretanto, apesar desses benefícios, fica o questionamento: a população idosa responderá ao protocolo de imunização para Covid-19 de maneira eficiente, sendo que o sistema imune se encontra seriamente alterado pelo envelhecimento?

Ademais, uma das prerrogativas dos programas de vacinação é alcançar altos níveis de cobertura, o que é um desafio para a população senescente devido a diferentes dificultadores como: a idade avançada e a fragilidade do idoso, aderência e os fatores logísticos para o deslocamento (PALERMO, 2020).

Dessa forma, novas propostas de vacinação são desenvolvidas para a população idosa com o intuito de superar esses desafios para aprimorar a imunogenicidade das vacinas na população senescente. Frente a esse panorama, o desenvolvimento de vacinas direcionadas a este público é um desafio que requer mais estudos para definir a real aplicabilidade dessas propostas. Visto que, é preciso considerar o frágil equilíbrio entre a imunossenescência e os aspectos imunopatológicos das doenças (CIABATTINI *et al.*, 2018).

Neste sentido, o objetivo deste capítulo foi o de realizar uma revisão acerca da epidemiologia e alterações imunológicas associadas ao envelhecimento, a fim de compreender as particularidades e os desafios da imunização no contexto de imunossenescência.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de novembro de 2020 a janeiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados P*ubMed e Medline.* Foram utilizados os descritores: imunossenescência; vacinação; imunização.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1980 a 2021 abordando as temáticas: epidemiologia do envelhecimento populacional, imunossenescência e imunização em idosos, estudos do tipo revisão narrativa, estudo original e boletins epidemiológicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: são: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Com esses critérios de seleção foram escolhidos 55 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia do envelhecimento no mundo, imunossenescência, desafios da imunização em idosos; resposta do idoso frente a protocolos de imunização contra doenças virais e novas propostas para imunização.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo: aspectos epidemiológicos

O envelhecimento da população mundial é uma realidade atual e implica na mudança da estrutura etária da população, resultando em maior proporção de indivíduos idosos em relação ao

conjunto da população. De maneira geral, o ritmo de envelhecimento de uma população difere entre os continentes, a Europa, por exemplo, teve quase 150 anos para se adaptar a uma mudança proporcional de 10% para 20% na população com mais de 60 anos de idade. Diferente disso, a transição demográfica no Brasil pode ser considerada um processo recente e rápido quando comparado ao da Europa, se configurando como um dos países com o ritmo de envelhecimento mais rápido (BRASIL, 2019a; LIMA-COSTA *et al.*, 2018; OPAS, 2018). Fatores como declínio da taxa de fertilidade, desenvolvimento socioeconômico, avanços na saúde pública e na medicina são os responsáveis por impulsionar esse fenômeno. A implementação da vacinação também foi um dos aspectos com maior impacto nessa mudança. Isso fica evidente ao observar que a expectativa de vida aumentou em 30 anos entre 1940 e 1998, justificado pela introdução das vacinas no Brasil, o que reduziu a taxa de mortes (BALLALAI, 2017).

Dados das Nações Unidas evidenciam que a população mundial acima de 65 anos em 2019, representa, em número absoluto, 703 milhões de idosos, sendo estimado que, em 2050 este número poderá triplicar. Em relação ao Brasil, estima-se que, atualmente, a população igual ou acima de 60 anos seja de 30 milhões de pessoas, alcançando 41,5 milhões em 2030, e quase duplicando em 2060, onde a estimativa é de 73,5 milhões de pessoas (ONU, 2019; BRASIL, 2019a). Quanto à população de centenários, na década de noventa havia quase 90.000 centenários no mundo, esse número aumentou atingindo mais de 410.000 de pessoas em 2015. No Brasil, há uma escassez de informações sobre o número preciso desses indivíduos, devido aos registros incorretos de idade ao longo dos anos. A enumeração mais realista, segundo dados do censo, é de que em 2010 existiam 24.236 centenários no Brasil (IBGE, 2011).

Este cenário representa um desafio para o sistema de saúde pública do país, pois paralelamente ao aumento da expectativa de vida há o aumento da suscetibilidade às doenças crônicas, infecções graves e agravos não transmissíveis (DANTs) que estão associados às alterações imunológicas naturais do envelhecimento (PAWELEC, 2020; CAMPISI *et al.*, 2019; FURMAN *et al.*, 2019; FULOP *et al.*, 2016). Deste modo, é fundamental que as políticas públicas de saúde sejam cada vez mais direcionadas à população idosa.

Imunossenescência

Com o envelhecimento, ocorre a involução dos órgãos linfóides primários como o timo e a medula óssea, provocando um declínio da função imunológica e, consequentemente, o remodelamento na função e no *pool* de células da resposta inata e adaptativa (CIABATTINI *et al.*, 2018, FULOP *et al.*, 2020). Nesse contexto, a principal alteração observada é a atrofia tímica que ocorre a partir da puberdade, caracterizada pela redução do tecido tímico funcional resultando na redução do aporte de linfócitos T CD4 e CD8 virgens desse órgão para os periféricos com consequente expansão de células T CD4 e CD8 de memória com fenótipo exausto/senescente expressando PD-1, KLRG-1, CD57, TIM-3 no baço e linfonodos. Esses últimos apresentam redução do telômero, resistência à apoptose, baixa capacidade proliferativa, defeitos em vias de sinalização e perda das moléculas co-estimulatórias CD28 e CD27, importantes para a ativação dessas células

(CALCINOTTO *et al.*, 2019; FULOP *et al.*, 2014; MCELHANEY; EFFROS, 2009; TAKEOKA *et al.*, 1996).

Mudanças no compartimento da medula óssea também estão associadas ao envelhecimento, representadas pelo aumento da linhagem mielocítica paralelo à diminuição da linhagem linfocitária, bem como o aumento de tecido adiposo (KOVTONYUK *et al.*, 2016). Todas essas alterações em conjunto resultam na ineficiência da resposta aos novos desafios antigênicos e a uma baixa nos protocolos de imunização (XU, 2017; FULOP *et al.*, 2014; COMPSTON, 2002).

A imunossenescência está associada a um estado crônico de ativação, observada pelo aumento de linfócitos capazes de produzir altos níveis de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6, IL-1a, IL-8 e TNF-alfa, caracterizados como fenótipo senescente secretório (SASP), com características distintas como: redução do telômero, baixa capacidade proliferativa frente aos antígenos e resistência à apoptose (FULOP *et al.*, 2018; MINCIULLO *et al.*, 2016; TCHKONIA *et al.*, 2013; CAMPISI *et al.*, 2007).

No contexto de todas essas alterações imunológicas causadas pelo envelhecimento, a atividade global do sistema imune evidenciada pela imunidade inata e adaptativa se encontram seriamente afetadas. Em relação à resposta imune inata, as células apresentadoras de antígeno (APC) e fagocitárias se encontram alteradas tanto em número quanto funcionalmente: 1) há diminuição da capacidade de produção de espécie reativa de oxigênio (ROS), fagocitose e quimiotaxia pelos neutrófilos; 2) diminuição da produção de citocinas e da expressão dos receptores de antígeno leucocitário humano de classe II (HLA II) por monócitos; 3) diminuição da distribuição, capacidade migratória e de processamento de antígenos, expressão de sinais coestimuladores e produção de citocinas pelas células dendríticas (células importantes para a ativação de linfócitos T) (BULUT *et al.*, 2020; GONZALO, 2010; DELLA BELLA *et al.*, 2007). Por outro lado, muitos aspectos da função imunológica permanecem bem preservados ou até hiperativos com o envelhecimento, como por exemplo, o aumento do número de células NK e NKT (associadas a situações de ativação crônica e primordiais para destruição de vírus e células tumorais), embora a capacidade funcional (citotoxidade) esteja reduzida (SPEZIALI *et al.*, 2004).

Em relação à resposta adaptativa, são observadas alterações no compartimento dos linfócitos B e T como: diminuição do número de linfócitos B secretores de imunoglobulina funcionais (plasmócitos) e do repertório de receptores de células B (BCR); redução progressiva dos repertórios do receptor de linfócitos T (TCR) em células TCD4 e TCD8; diminuição de linfócitos T virgens e aumento de linfócitos de memória. Este cenário tem uma drástica influência na resposta imune, uma vez que, os linfócitos TCD4 são responsáveis por induzir linfócitos B a produzirem anticorpos (BULUT *et al.*, 2020; CROOKE *et al.*, 2019; MULLER; PAWELEC, 2014).

Considerando a importância dessas células no que diz respeito a sua interação com diferentes antígenos, todas essas alterações podem ter um impacto na forma como indivíduos idosos respondem aos antígenos novos, o que poderia comprometer a resposta imune dos mesmos frente aos diferentes protocolos de vacinação.

Desafios da imunização em idosos

A meta em induzir uma resposta imune eficaz frente aos protocolos de imunização em idosos é um dos maiores desafios da atualidade devido os fatores intrínsecos e extrínsecos ao organismo envolvidos neste processo. Como fator intrínseco, destaca-se o sistema imune alterado, o que contribui para uma resposta imune ineficiente quando ele é estimulado por antígenos vacinais (CROOKE *et al*., 2019).

Como fatores extrínsecos, inúmeros aspectos podem ser pontuados: falta de diretrizes precisas, eficazes e aceitas direcionadas para a imunização da população idosa como ocorre para o público pediátrico (THOMAS-CRUSELLS *et al.*, 2012); baixa aderência aos programas de vacinação devido à resistência vacinal (movimento antivacina), analfabetismo e dificuldades logísticas dos idosos; fragilidade do indivíduo idoso frente a protocolos de vacinação, o sedentarismo que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas como a obesidade, interferindo na resposta imune (PALERMO, 2020**)**; a existência de comorbidades que impactam negativamente na eficácia da vacinação nos idosos (doenças cardiovasculares, pulmonar obstrutiva crônica, renal em estágio avançado, autoimunes, degenerativas e desnutrição. Todas essas levam à redução da imunogenicidade da vacina (KWETKAT; HEPPNER, 2020).

Resposta do idoso frente a protocolos de imunização para doenças virais

Segundo a OMS, a infecção pelo vírus da influenza acomete anualmente de 5 a 15 % da população global, possuindo um risco de gravidade e mortalidade maior nos indivíduos com mais de 65 anos de idade. No Brasil, essa doença é caracterizada por uma sazonalidade que costuma se iniciar no final do outono até o início da primavera. Assim, a OMS orienta que a vacinação seja iniciada antes dessa temporada de maior incidência do influenza. Recomenda-se utilização tanto das doses trivalentes (proteção contra AH1N1 + AH3N2 + B) quanto de doses quadrivalentes (AH1N1 + AH3N2 + B + B), independentemente da presença de adjuvantes (FRASCA; BLOMBERG, 2014).

Dados do Ministério da Saúde apresentados em semanas epidemiológicas 1 a 32, mostraram que em 2019 foram confirmados 21,5% (4.911/22.870) do total de amostras recebidas, com predomínio do vírus influenza A (H1N1). Em relação ao número de óbitos por SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), 26,1% (917/3.514) foram confirmados para influenza, com predomínio do vírus influenza A (H1N1). Casos positivos para influenza e outros vírus respiratórios provenientes de unidades sentinelas de SG (síndrome gripal) foi de 29,4% (3.086 /10.513) (BRASIL, 2019b; SMETANA *et al.*, 2018).

A imunogenicidade da vacina em idosos apresenta-se apenas com 30 a 50% de eficácia, devido à imunossenescência e à presença de comorbidades. Apesar disso, a vacinação contra o vírus da influenza tem uma importante taxa de custo e eficácia por reduzir a gravidade dessa infecção viral nessa faixa etária (SMETANA *et al.*, 2017; CIABATTINI *et al.*, 2018; FRASCA; BLOMBERG, 2014).

A imunização contra o influenza apresenta diversos benefícios em idosos, tais como: redução das infecções graves e complicações (pneumonia), hospitalizações e número de mortes por

doenças cardiovasculares e por outras causas 48 a 50% naqueles que vivem em comunidade. Desta forma, reduz os impactos econômicos da doença e suas complicações na esfera da saúde pública. Essa vacina conta também com boa tolerância e segurança nos idosos, apresentando raramente efeitos colaterais graves (SMETANA *et al.*, 2018; THOMAS-CRUSELLS *et al.*, 2012).

Por outro lado, uma parcela dos idosos frequentemente vacinados ainda pode contrair influenza, levando a um quadro de infecção grave ou até mesmo a morte, o que pode ser devido a dois fatores: um microambiente imune bastante alterado com deficiências em várias funções imunológicas e a presença da "janela imunológica", que compreende ao período de 2 a 3 semanas após a vacinação, tempo necessário para que haja a produção de anticorpos protetores (BRASIL, 2020; FRASCA; BLOMBERG, 2014). Além disso, muitos países não atingem o alvo de cobertura vacinal contra o vírus influenza, que corresponde a 75% da população acima dos 65 anos, conforme o preconizado pela OMS. Na Inglaterra essa meta não foi atingida desde o ano de 2006 e 2007 e, somente a parti de 2019-2020 começou a alcançá-la (ADULT FLU VACCINATION COVERAGE, 2021; THOMAS-CRUSELLS *et al.*, 2012).

Já em relação ao SARS-CoV-2, o primeiro caso de infecção pelo vírus foi identificado em dezembro de 2019 quando se alastrou rapidamente causando uma pandemia. Isso se deve ao fato desse vírus possuir uma alta taxa de transmissão decorrente da elevada replicação no trato respiratório superior na fase pré-sintomática e por possuir um período de incubação de 2 a 14 dias (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2020; PALERMO, 2020).

Embora tenha uma alta taxa de transmissão, o vírus na maioria dos casos desenvolverá um quadro leve da doença, uma menor percentagem terá evolução para doença grave e uma taxa menor ainda evoluirá para óbito. Estudos demonstraram que a evolução da doença é determinada, principalmente, por fatores de risco como: idade, obesidade e comorbidades. Dados na literatura evidenciam, por exemplo, que a população idosa geralmente é acometida com maior severidade, apresentando uma taxa de mortalidade 230 vezes maior naqueles entre 74 e 85 anos em comparação aos indivíduos entre 18 e 29 anos de idade. Essa taxa aumenta progressivamente com a idade, devido à presença de um microambiente imunológico mais inflamatório caracterizado por citocinas pró-inflamatórias como IL-8, IL-6 e IL-1 que seriam importantes para o desfecho grave da Covid-19. Associado a isso, essa população apresenta uma resposta pouco eficaz contra a vacinação (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2020; CIABATTINI *et al.*, 2020; STAWICKI *et al.*, 2020). Diante disso, é fácil entender que indivíduos idosos tenham um risco maior de infecção, pois sabemos que a resposta imune é necessária para conter a propagação do vírus e neste público, se apresenta comprometida.

Frente ao exposto, fica evidente que a população idosa necessita de atenção e boas propostas de prevenção para evitar ou minimizar o contágio e complicações decorrentes. Entretanto, a maioria dos estudos clínicos realizados para o desenvolvimento da vacina contra a Covid-19 não foram direcionadas especificamente ao público idoso, gerando uma falta de informação sobre a real eficácia e os efeitos colaterais da vacina nessa população (SOIZA *et al.*, 2020).

Novas propostas para imunização

Devido aos desafios que são proporcionados pela imunossenescência, existe a necessidade de novas propostas e estratégias para que haja uma melhora da imunogenicidade na população idosa em relação aos protocolos de imunização. Dentre as principais propostas para alcançar esse objetivo destacam-se:

O uso de adjuvantes, importantes para potencializar a resposta imune contra o antígeno vacinal de forma rápida, elevada e prolongada. Sua atuação se dá, principalmente, na apresentação de antígenos. Os sais de alumínio são os adjuvantes mais utilizados em vacinas para o uso humano (BULUT *et al*., 2020; CROOKE *et al.*, 2019; BRASIL, 2014; MOTA *et al.*, 2006).

A via de administração: na vacina influenza podem ser utilizadas a intramuscular e subcutânea, dependendo do país de origem do laboratório fornecedor. Entretanto, dados na literatura demonstraram que, em idosos, a via intradérmica é a mais eficaz em induzir uma resposta imune superior quando comparada à intramuscular (SMETANA *et al.*, 2018; BRASIL, 2018).

Aumento de dosagem: diversos estudos evidenciam uma resposta imune superior a vacinas com dosagens maiores do que o habitual. Os idosos são o grupo populacional com o maior benefício com essa estratégia que se mostra como um pré-requisito para o sucesso da vacinação neste grupo. A pesquisa da Sanofi-Pasteur exemplifica bem essa proposta com a vacina trivalente contra a influenza (duas cepas de vírus A e uma cepa de vírus B), com quatro vezes mais antígeno, incrementando significativamente a resposta humoral contra essas cepas em indivíduos idosos com mais de 65 anos de idade (THOMAS-CRUSELLS *et al.*, 2012).

Otimização do programa de vacina voltada especificamente para idosos: semelhante ao que acontece com a população pediátrica, as famílias dos idosos devem ser incorporadas no cuidado da saúde do senescente, dando a importância correta ao programa vacinal, que inclui a imunização contra o tétano, difteria, herpes zoster, influenza, pneumocócica e febre amarela (THOMAS-CRUSELLS *et al.*, 2012; GRUBECK-LOEBENSTEIN *et al.*, 2009).

Imunidade treinada: proposição de uma pré vacinação do indivíduo na infância e idade jovem e, posteriormente, um *booster* quando idoso. Esta conduta garantiria que a imunização primária, ocorrida no início da vida, não seja perdida na velhice. Modelos animais utilizando essa proposta corroboram com essa hipótese (SPEZIALI *et al*., 2018; WEINBERGER *et al*., 2008; KAML *et al*., 2006).

Melhora do estado físico e nutricional: a implementação da atividade física e uma alimentação saudável no cotidiano do idoso contribuem para uma melhora na eficácia da resposta imune frente aos protocolos de imunização contra a gripe. Dessa forma, reforça que a prática de atividades físicas e a melhora do estado nutricional são fatores essenciais para a melhora da imunogenicidade (GRUBECK-LOEBENSTEIN *et al.*, 2009).

Uso de senolíticos: utilização de medicamentos responsáveis em induzir apoptose de células com fenótipo senescente (drogas senolíticas), o que contribui para a otimização da resposta imune (KIRKLAND; TCHKONIA, 2020; CROOKE *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

As modificações naturais da imunossenescência, em conjunto com as policomorbidades, tornam a população idosa mais propensa às infecções graves que podem levar a sérias complicações. A partir disso, a imunização torna-se importante na população idosa, sobretudo em doenças virais como a influenza e a Covid-19, em virtude do grande impacto na morbimortalidade.

Embora a importância vacinal seja notória, a sua eficácia está comprometida devido ao fato de que, as células e os órgãos linfoides no idoso estarem alterados. Ademais, a literatura tem evidenciado uma série de desafios a serem enfrentados na tentativa de melhorar a eficácia dos protocolos de imunização em idosos. Além disso, existe uma lacuna que deve ser considerada no que tange a compreensão dos efeitos do envelhecimento sobre a resposta imune frente à vacina contra a Covid-19. Visto que, ainda não há estudos exclusivos com esse grupo de indivíduos, reforçando a necessidade de implementação de estratégias eficientes de prevenção a estas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADULT FLU VACCINATION COVERAGE. Nuffield Trust & The Health Foundation, 2021. Disponível em: https://www.nuffieldtrust.org.uk/resource/adult-flu-vaccination-coverage. Acesso em: 28 de janeiro de 2021.

ARTZ, A.; *et al*. Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. Clinical microbiology reviews, v. 16, n. 2, p. 308-318, Apr. 2003.

BALLALAI, I. Vacinação e Longevidade. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 20, n. 6, p. 741-742, Nov./Dec. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informe Técnico 22ª. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde da pessoa idosa. Guia de orientação para as secretarias estaduais e municipais de saúde. Brasília, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de influenza no Brasil. Brasília, 2019b.

BRASIL. Ministério da saúde. Calendário nacional de vacinação. Brasília, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília, 2014.

BULUT, O.; *et al*. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. International Immunology, v. 32, n. 12, p. 741-753, 2020.

CALCINOTTO, A.; *et al*. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. Physiological reviews, v. 99, n. 2, p. 1047-1078, 2019.

CAMPISI, J.; *et al*. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. Nature, v. 571, n. 7764, p. 183-192, July. 2019.

CAMPISI, J.; *et al*. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nature reviews Molecular cell biology, v. 8, n. 9, p. 729-740, Sept. 2007.

CHANNAPPANAVAR, R.; *et al*. Age-related susceptibility to Coronavirus infections: role of impaired and dysregulated host immunity. The Journal of clinical investigation, v. 130, n. 12, p. 6204-6213, Oct. 2020.

CIABATTINI, A.; *et al*. Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. In: Seminars in immunopathology. Springer Berlin Heidelberg, , v. 42, n. 1, p. 619–634, Nov. 2020.

CIABATTINI, A.; *et al*. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging. In: Seminars in immunology. Academic Press, v. 40 , n.1 p. 83-94, Dec. 2018.

COMPSTON, J.E. Bone marrow and bone: a functional unit. Journal of Endocrinology, v. 173, n. 3, p. 387-394, June. 2002.

CROOKE, S.; *et al*. Immunosenescence: a systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses. Experimental gerontology, v. 124, n. 1, p. 110632, Sept. 2019.

DELLA BELLA, S.; *et al*. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. Clinical immunology, v. 122, n. 2, p. 220-228, Feb. 2007.

FONTANA, L.; *et al*. Medical research: treat ageing. Nature News, v. 511, n. 7510, p. 405, July. 2014.

FRANCESCHI, C.; *et al*. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. Vaccine, v. 18, n. 16, p. 1717-1720, Feb. 2000.
FRASCA, D.; BLOMBERG, B.B. B cell function and influenza vaccine responses in healthy aging and disease. Current opinion in immunology, v. 29, n.1, p. 112-118, Aug. 2014.

FULOP, T.; *et al*. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. In: Seminars in Immunopathology. Springer Berlin Heidelberg, v. 42, n. 1, p. 521–536, Sep. 2020.

FULOP, T.; *et al*. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? Frontiers in immunology, v. 8, n.1, p. 1960, Jan. 2018.

FULOP, T.; *et al*. Cellular signaling in the aging immune system. Current opinion in immunology, v. 29, n.1, p. 105-111, Aug. 2014.

FURMAN, D.; *et al*. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature medicine, v. 25, n. 12, p. 1822-1832, Dec. 2019.

GONZALO, S. Epigenetic alterations in aging. Journal of applied physiology, v. 109, n. 2, p. 586-597, May. 2010.

GOODWIN, K.; *et al*. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. Vaccine, v. 24, n. 8, p. 1159-1169, Feb. 2006.

GRUBECK-LOEBENSTEIN, B.; *et al*. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. Aging clinical and experimental research, v. 21, n. 3, p. 201-209, Jun. 2009.

HAINZ, U.; *et al*. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. Vaccine, v. 23, n. 25, p. 3232-3235, May. 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Sinopse do Censo Demográfico de 2010. Rio de Janeiro, 2011.

IULIANO, A.D.; *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet, v. 391, n. 10127, p. 1285-1300, Dec. 2018.

KAML, M.; *et al*. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. Vaccine, v. 24, n. 47-48, p. 6808-6811, Nov. 2006.

KIRKLAND, J.L.; TCHKONIA, T. Senolytic drugs: From discovery to translation. Journal of internal medicine, v. 288, n. 5, p. 518-536, July. 2020.

KIRKWOOD, T.B.L. Why and how are we living longer? Experimental physiology, v. 102, n. 9, p. 1067-1074, Aug. 2017.

KOVTONYUK, L.; *et al*. Inflamm-aging of hematopoiesis, hematopoietic stem cells, and the bone marrow microenvironment. Frontiers in immunology, v. 7, n. 1, p. 502, Nov. 2016.

KWETKAT, A.; HEPPNER, H.J. Comorbidities in the elderly and their possible influence on vaccine response. Vaccines for Older Adults: Current Practices and Future Opportunities, v. 43, n. 1, p. 73-85, Apr. 2020.

LIMA-COSTA, M.F.; *et al*. The Brazilian longitudinal study of aging (ELSI-Brazil): objectives and design. American journal of epidemiology, v. 187, n. 7, p. 1345-1353, Jan. 2018.

MAKINODAN, T.; KAY, M.M.B. Age influenceon the immune system. Advances in immunology, v. 29, n. 1, p. 287-330, Oct. 1980.

MCELHANEY, J.; EFFROS, R.B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? Current opinion in immunology, v. 21, n. 4, p. 418-424, Aug. 2009.

MILLER, C.; KELSOE, G. Ig VH hypermutation is absent in the germinal centers of aged mice. The Journal of Immunology, v. 155, n. 7, p. 3377-3384, Oct. 1995.

MINCIULLO, P.L.; *et al*. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, v. 64, n. 2, p. 111-126, Dec. 2016.

MOTA, E.F.; *et al*. Adjuvantes Imunológicos: avanços e perspectivas. Ciência Animal, v. 16, n. 2, p. 79-88, out. 2006.

MÜLLER, L.; PAWELEC, G. Aging and immunity–impact of behavioral intervention. Brain, behavior, and immunity, v. 39, n. 1, p. 8-22, July. 2014.

ONU- Organização das Nações Unidas. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019: Highlights. New York, Jun. 2019.

OPAS- Organização Pan-Americana de Saúde. Brasil. Folha informativa: Envelhecimento e saúde. Brasília, fev. 2018.

PALERMO, S. Covid-19 Pandemic: Maximizing Future Vaccination Treatments Considering Aging and Frailty. Frontiers in medicine, v. 7, n. 1, p. 1-11, Sept. 2020.

PAWELEC, G. The human immunosenescence phenotype: does it exist? In: Seminars in Immunopathology. Springer Berlin Heidelberg, v. 42, n. 5, p. 1-8, Aug. 2020.

SMETANA, J. *et al*. Influenza vaccination in the elderly. Human Vaccines & Immunotherapeutics, v. 14, n. 3, p. 540-549, July. 2017.

SOIZA, R.L. *et al*. Efficacy and safety of Covid-19 vaccines in older people. Age and Ageing, v. 1, n. 1, p.1-5, Dec. 2020.

SPEZIALI, E.F. *et al*. Lifelong maintenance of oral tolerance and immunity profiles in mice depends on early exposure to antigen. Scandinavian journal of immunology, v. 87, n. 2, p. 73-79, Nov. 2018.

STAWICKI, S.P.; *et al*. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary Covid-19 working group consensus paper. Journal Global Infectious Diseases, v. 12, n. 2, p. 47, May. 2020.

TAKEOKA, Y. *et al*. The murine thymic microenvironment: changes with age. International archives of allergy and immunology, v. 111, n. 1, p. 5-12, Sept. 1996.

THOMAS-CRUSELLS, J. *et al*. Report of the ad-hoc consultation on aging and immunization for a future WHO research agenda on life-course immunization. Vaccine, v. 30, n. 42, p. 6007-6012, Sept. 2012.

WEINBERGER, B. *et al*. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. PloS one, v. 8, n. 12, p. e82967, Dec. 2013.

ZHENG, W; FLAVELL, R.A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. Cell, v. 89, n. 4, p. 587-596, May. 1997.

ACOMETIMENTO DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM NEONATOS E A IMPORTÂNCIA DA IMUNOPROFILAXIA

FILIAÇÃO

[1] Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

AUTORES

JÚLIA BUENO NASCIMENTO JANNOTTI[1]
JULIANA GONZAGA ARAÚJO CLARK[1]
NATÁLIA CAMPOS RAMOS[1]
PAULA MELO VALE[1]
RACHEL CALAZANS DE OLIVEIRA COSTA[1]
THAILA BASTOS SILVA DA CRUZ[1]
THAÍS TOLEDO NORA[1]
ULISSES GUIMARÃES FERNANDES FILHO[1]
VICTOR SILAME BRAGA[1]
VITORIA GRECCO COLLODETTI[11]

Palavras-chave: *vírus sincicial respiratório; palivizumabe; prematuros.*

INTRODUÇÃO

Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é um vírus de RNA(*ribonucleic acid*), não segmentado e envelopado, fator que o atribui maior virulência. Tem-se o conhecimento da existência de dois subgrupos, A e B, responsáveis por causar sintomatologia corriqueira dos casos de bronquiolites e pneumonia como coriza e febre acompanhada de tosse. O VSR é responsável por causar infecção aguda no trato respiratório em indivíduos de todas as faixas etárias, principalmente em lactentes, sendo mais grave nos grupos de risco: prematuros, pneumopatas, cardiopatas congênitos com repercussão hemodinâmica, lactentes com disfunção neurológica e acometidos por transmissão vertical de HIV (SBP, 2017; MESQUITA *et al*., 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o VSR causa aproximadamente cerca de 60 milhões de infecções anuais, com mortalidade estimada em 160.000 pessoas em todo o mundo.[3] A transmissibilidade do vírus acontece pelo contato direto com secreções respiratórias ou superfícies e objetos contaminados, infectando o indivíduo através da mucosa do trato respiratório e dos olhos. Além disso, essa transmissão possui uma sazonalidade característica, com variação regional e mundial, predominando no inverno e no início da primavera (SBP, 2017; RALSTON *et al*., 2014).

A principal repercussão fisiológica causada pelo vírus é a Bronquiolite Viral Aguda (BVA), sendo responsável por cerca de 75% dos casos e, em algumas dessas ocorrências, pode surgir uma

sibilância persistente e o desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica. Apesar de existir testes rápidos que auxiliam na triagem desses pacientes, como o QuickVue®, o diagnóstico da infecção por VSR é predominantemente clínico, com sintomas de febre alta, dispneia, sibilo e letargia. Isso é importante para auxiliar na escolha terapêutica baseada na etiologia da doença. Atualmente é recomendado como método profilático o uso de Palivizumabe, um medicamento composto por anticorpo monoclonal quimérico específico, capaz de prevenir a forma grave da doença (SBP, 2017; RALSTON *et al*., 2014).

O presente artigo visa abordar a fisiopatologia causada pela infecção em prematuros, abordando como a resposta imunológica deficiente nesses indivíduos leva ao desenvolvimento da forma mais grave da doença, em especial os casos de BVA. Além disso, será discutido a importância da imunoprofilaxia para crianças nascidas pré-termo.

MÉTODO

O artigo consiste em uma revisão bibliográfica integrativa realizada no período de outubro de 2019 à agosto de 2020, por meio de pesquisas nas bases de dados: *Scielo, PubMed e Medline*, além de revistas e jornais científicos. Foram utilizados os descritores: vírus sincicial respiratório; palivizumabe; prematuros; doença severa e suas respectivas traduções para a língua inglesa. Desta busca, foram encontrados 201 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2001 a 2020, estudos clínicos e de revisão bibliográfica, por ordem de relevância e de data, que abordavam as temáticas deste estudo, 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 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: infecção pelo VSR nos prematuros, cardiopatas e pneumopatas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta um resumo dos tipos de estudos utilizados para a coleta de dados, os quais envolveram: estudos randomizados, de coorte retrospectivo e observacionais, publicados entre os anos de 2017 a 2020. Após a coleta das evidências foram originadas categorias temáticas para proceder a discussão dos achados. Estas categorias compreenderam os eixos: prematuros; vírus sincicial respiratório e a bronquiolite viral aguda; transmissão; tratamento e imunoprofilaxia.

Quadro 1. Dados observados nos principais artigos inclusos neste trabalho.

Autor	Título	Tipo de Estudo	Ano de publicação	Periódico
LIMA *et al.*	Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo	Estudo observacional prospectivo	2020	Revista de la OFIL
ALANSARI *et al.*	*Monoclonal antibody treatment of RSV bronchiolitis in young infants: a randomized trial*	Estudo randomizado	2019	American Academy of Pediatrics
MOORE *et al.*	*Effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial virus: cohort and case series analysis*	Análise de coorte e série de casos	2019	The Journal of Pediatrics
LIN *et al.*	*Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RVS-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study*	Estudo de coorte	2019	Pediatric Research
PRIANTE *et al.*	*Restricted palivizumab recommendations and the impact on RVS hospitalizations among infants born at > 29 weeks of gestational age: an italian multicenter study*	Estudo de coorte retrospectivo não-convencional	2019	American Journal of Perinatology
GONÇAL-VES *et al.*	Impacto do uso da imunoglobulina palivizumabe no estado de São Paulo: estudo de coorte	Estudo de coorte	2017	Revista Latino-Americana de Enfermagem
CASTILLO *et al.*	*One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in latin america.*	Estudo observacional prospectivo multicêntrico	2017	Latin America Journal of Pediatric

Legenda: RSV=VSR (Vírus sincicial respiratório); HRSV= Hospitalização associada ao vírus sincicial respiratório; IG= Idade gestacional; DPB= Displasia broncopulmonar; UTI= Unidade de Terapia Intensiva; AIFA= Agência Italiana de medicamentos.

Prematuros

As crianças nascidas a termo ainda não possuem a imunidade adaptativa completamente desenvolvida, portanto dependem da sua imunidade inata e da imunidade passiva, transferida através do leite materno. Os prematuros representam um importante grupo de risco para a infecção do VSR, sendo explicado pela limitada capacidade de resposta adaptativa, somada às repercussões imunológicas trazidas pelo nascimento pré-termo. O prematuro possui menor produção de neutrófilos e monócitos, além dos fatores de crescimento GM-CSF e G-CSF também estarem reduzidos. As células apresentadoras de antígeno não expressam adequadamente o MHC do tipo 2, o que dificulta a ação eficiente da resposta adaptativa e, consequentemente, o seu desenvolvimento fica prejudicado. Além disso, esse grupo tem deficiência na expressão de selectinas e integrinas,

dificultando o processo de *homing* de leucócitos para o local de infecção (MELVILLE; MOSS, 2013).

Em relação ao sistema imune adaptativo, os prematuros têm menor produção de TNF alfa, IL-12 e IL-6 se comparados aos nascidos a termo, resultando em uma menor estimulação desse sistema, principalmente na diferenciação de células Th. No caso da imunidade humoral, esse grupo tem menor capacidade de realizar troca de isotipo, resultando em um número maior de IgM circulante devido à baixa expressão de CD40-L, não sendo possível, portanto, a resposta de células B timo-dependente. Somado a isso, recém-nascidos prematuros apresentam baixa quantidade de anticorpos circulantes, em especial IgG, já que sua produção fetal é muito baixa e a transmissão placentária ocorre com maior eficácia a partir da 32ª semana de gestação. Outra deficiência desse grupo está relacionada às vias do complemento, com deficiência na produção de C1 e C4, da via clássica; no fator B, da via alternativa; na produção do receptor de manose lectina, relacionado à via das lectinas, sendo esse último relacionado à idade gestacional (é produzido pelos hepatócitos) (MELVILLE; MOSS, 2013).

O vírus sincicial respiratório e a bronquiolite viral aguda

A infecção pelo VSR é a principal etiologia da BVA, sendo responsável por 75% dos casos, acometendo principalmente, lactentes menores de dois anos de idade. Crianças nascidas pré-termo são mais susceptíveis a desenvolver essa complicação que é caracterizada por disfunção respiratória levando à: hipertensão pulmonar; sibilância persistente com crepitação pulmonar, além disso, o reduzido calibre das vias aéreas dos prematuros potencializa o prejuízo nas trocas gasosas (ACERO-BEDOYA *et al*, 2019; SBP, 2017).

A fisiopatologia do vírus está relacionada com a sua proliferação pelo trato respiratório alto, até o trato respiratório baixo nos brônquios e bronquíolos, levando à resposta inflamatória e *debris* celular, causado pela necrose no epitélio ciliado dos brônquios. Isso leva à formação de edema e exsudato, responsáveis pela obstrução dos brônquios e aprisionamento de ar nos alvéolos, principalmente na expiração. Caso a obstrução seja completa, pode ocasionar áreas de atelectasia por absorção no pulmão do recém-nascido (BHATIA, 2018). Em um estudo experimental feito em camundongos neonatos infectados e reinfectados pelo VSR, evidenciou-se a indução da diferenciação de células T CD 4 em Th2 na região peribrônquica e perivascular de forma exagerada na reinfecção e após o processo inflamatório, com produção de citocinas IL-4 e IL-13. Este padrão de resposta leva ao reparo tecidual, mas devido ao seu caráter funcional, leva ao espessamento das paredes das artérias, com aumento da resistência vascular pulmonar. Isso contribui para a hipertensão pulmonar e displasia broncopulmonar, condição que provoca a dependência e necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas como a administração de óxido nítrico inalatório (KRA *et al*., 2018).

O conhecimento do RNA do vírus foi de extrema importância para o desenvolvimento de terapias e formas de prevenção. O RNA é organizado em 10 genes, que faz a transcrição de 11 proteínas, sendo elas: NS1 e NS2 -não estruturais, N-nucleocapsídeo, P-fosfoproteína, M-matriz, SH-glicoproteína hidrofóbica de superfície, G-adesão, F-fusão, M2-1 e M2-2 -fatores de transcrição

e regulação, L-nucleoproteína. Na clínica, destacam-se as proteínas G e F, responsáveis por maior antigenicidade. A glicoproteína G promove a adesão do vírus à célula hospedeira e a glicoproteína F auxilia na fusão e penetração do *vírion* na célula, além de promover a fusão de células hospedeiras infectadas para facilitar a transmissão célula a célula, formando sincícios (SILVA, 2016; SBP, 2011).

O principal alvo imunoprofilático do palivizumabe é sobre a proteína de fusão F, inibindo sua ação no trato respiratório. Sobre as proteínas virais NS1 e NS2, elas são responsáveis por antagonizar as respostas antivirais induzidas por interferons e a proteína de matriz (proteína M), inibe a transcrição da célula hospedeira e auxilia na penetração viral, enquanto a unidade M2-1 promove a propagação do antígeno. Por meio dessas estratégias antigênicas, o vírus obtém sucesso em sua infecção, apresentando mecanismos de evasão ao sistema imune, quadro ainda mais frágil quando a inoculação antigênica acomete prematuros, denotando maior gravidade ao processo infeccioso (SILVA, 2016; SBP, 2011).

Transmissão

A transmissão do VSR predomina pelo contato direto com secreções de pessoas infectadas (gotículas, tosse e secreções oronasais ou por objetos contaminados). O vírus penetra no corpo humano através das membranas dos olhos, nariz e boca, atingindo a mucosa respiratória. Após o período de incubação (3 a 5 dias), surgem os sintomas (VAN WOENSEL *et al.*, 2003). O vírus sobrevive bem nos fômites (roupas e aventais por mais de 45 minutos; conta-gotas; brinquedos; objetos sobre a mesa; estetoscópios e grade do berço por mais de 6 horas; nas luvas cirúrgicas por 1 hora e meia; em pijamas e lenços de papel por 45 minutos; na pele por mais de 20 minutos). Deste modo, os profissionais de saúde estão expostos ao risco de contaminação e disseminação do vírus pela rotina de trabalho, caso não realizarem as medidas assépticas recomendadas como: a lavagem das mãos e desinfecção de objetos e superfícies. O vírus pode ser transmitido pelo contato indireto (contaminação cruzada) para outras crianças e profissionais no ambiente hospitalar, ambulatorial e em consultórios (BRICKS, 2001).

Tratamento

As infeções do trato respiratório inferior são usualmente autolimitadas. Não existe tratamento eficaz para as infeções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR. O manejo nestas infecções é de suporte, adotando principalmente cuidados em relação à alimentação, hidratação e assistência ventilatória. A terapia com antivirais, broncodiladores, corticoides, vitamina A e imunoglobulinas tem sido objeto de estudo em ensaios clínicos (WELLIVER, 2004).

Imunoprofilaxia

A profilaxia contra o VSR começou a ser desenvolvida em 1960 com uma vacina do vírus inativado por formol. Todavia, duas crianças faleceram por episódios da doença intensificada pela

vacina, durante surtos sazonais do VSR. Posteriormente, testou-se o uso de imunoglobulina policlonal, mas não houve melhora na prevenção de hospitalização por VSR ou no tratamento da doença. Assim, desenvolveu-se a Imunoglobulina Humana Intravenosa Hiperimune Específica para VSR (RSV-IVIG), que demonstrou redução efetiva nas taxas de hospitalização de neonatos prematuros por RSV. Apesar disso, neonatos com cardiopatia congênita cianótica apresentaram efeitos adversos sérios, como a morte súbita após a cirurgia cardíaca. Assim, o uso da RSV-IVIG foi suspenso (RESCH, 2017; SILVA, 2016).

O desenvolvimento de anticorpo monoclonal que neutralize o VSR foi o passo mais recente em direção a uma prevenção contra a doença em questão. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal do tipo IgG1 humanizado direcionado para o epítopo no componente 8 antigênico A da glicoproteína F do VSR, o que permite a neutralização tanto do VSR-A quanto do VSR-B, já que os dois sorotipos possuem a glicoproteína F com semelhança em torno de 95% entre si. Com a ligação do anticorpo monoclonal à glicoproteína F do VSR, dificulta-se a fusão do vírus com a membrana celular e evita-se a formação de células sinciciais no pulmão, já que se previne a transmissão entre células. Assim, o palivizumabe possui atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR, inibindo a replicação viral (RESCH, 2017; SILVA, 2016).

Um estudo australiano elaborado por Moore *et al.*, (2019), analisou por meio de coorte e série de casos, a eficácia da imunoprofilaxia do palivizumabe contra a infecção confirmada pelo vírus sincicial respiratório antes dos 2 anos de idade. Foram utilizados dados de 24.329 crianças de alto risco, admitidas em unidades de tratamento intensivo, nascidas entre 2002 e 2013 com acompanhamento até 2015. Com a abordagem tradicional de coorte, não foi encontrada associação entre o uso de palivizumabe e a proteção contra o VSR. Todavia, usando uma série de casos autocontrolados para eliminar variável de confusão, percebeu-se incidência do VSR 74% menor em crianças que foram submetidas a qualquer dose de palivizumabe, em comparação com o grupo controle.

Outro estudo de coorte publicado na revista Nature realizado por Lin *et al.*, (2019), no Taiwan, objetivou avaliar os efeitos do uso semestral de palivizumabe na hospitalização associada ao VSR em prematuros nas regiões em que não há sazonalidade do VSR. Em 2010, foi implantada a profilaxia por palivizumabe em neonatos nascidos com 28 semanas ou menos e nos nascidos com 29 a 35 semanas com displasia broncopulmonar. A partir da análise de dados de 234.015 crianças nascidas entre 2008 e 2009, que não receberam o palivizumabe (grupo controle histórico) e de 377.320 crianças nascidas entre 2011 e 2013 que receberam o Palivizumabe, viu-se que houve redução das taxas de hospitalização associada ao VSR nos grupos que receberam a profilaxia. No subgrupo de neonatos nascidos de 29 a 35 semanas com displasia broncopulmonar, a internação em unidade de terapia intensiva e a taxa de mortalidade em um ano foram significativamente reduzidas com o uso da imunoprofilaxia.

A análise da eficácia do palivizumabe na América Latina foi feita por dois trabalhos, ambos publicados em 2017. Castillo *et al.*, (2017) realizaram estudo observacional prospectivo multicêntrico com neonatos em risco por infecção grave por VSR, que receberem palivizumabe. Foram analisados casos de 458 crianças de 7 países da América Latina, sendo a taxa de internação

delas de 2,9 a cada 100 pacientes/ano, baixa e compatível com outros estudos observacionais, sendo a imunoprofilaxia considerada eficaz e com bom perfil de segurança.

O estudo de coorte realizado por Gonçalves *et al*., (2017) objetivou identificar a taxa de hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI) por queixa respiratória em crianças que receberam palivizumabe, a proporção de falha na administração das doses prescritas e seu impacto na hospitalização. Foram incluídas 693 crianças inscritas no Programa de Uso da Imunoglobulina Palivizumabe do Estado de São Paulo no ano de 2014. Sendo a taxa de hospitalização 18,2%, 2,3% nas crianças que não receberam todas as doses e a cada falha de dose, aumentou-se 29% a chance de hospitalização por doença ou sintomatologia respiratória.

O estudo randomizado realizado por Alansari *et al.*, (2019) avaliou 420 crianças diagnosticadas com bronquiolite por VSR. Dessas, aleatoriamente 208 receberam dose única de palivizumabe intravenoso e 205 receberam placebo. Dentre as crianças que receberam a imunoprofilaxia, 11% precisou ser readmitido em menos de 3 semanas após a alta, enquanto no grupo placebo essa taxa foi de 9,3%. Além disso, o tempo médio para a alta foi de 29,5 horas para o grupo do palivizumabe e de 30,2 horas para o grupo placebo. Assim, concluiu-se que a imunoprofilaxia não favoreceu e, não demonstrou prejuízo aos neonatos com bronquiolite por VSR.

Por fim, um estudo publicado por Lima *et al*., (2020), realizado no Brasil evidenciou por meio de um estudo observacional e prospectivo, que o uso de palivizumabe é eficaz na redução de hospitalização de pacientes pediátricos de alto risco, pois somente 2 crianças em uma amostra de 14 necessitaram de internação devido a infecção por VSR.

O palivizumabe é administrado via intramuscular na dose de 15 mg/Kg, recomendado uma vez por mês, compreendo o mês anterior ao período de sazonalidade e durante todo o período sazonal, em até no máximo 5 doses (SBP, 2017). Apesar de comprovações científicas da eficácia do tratamento profilático, a imunização é restrita aos grupos de risco devido ao seu alto custo (RESCH, 2017). No Brasil, o palivizumab está disponível para o tratamento profilático de infecção de vias aéreas provocadas por VSR pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2013 (REZAEE, 2017). Atualmente, é indicado para crianças até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica e necessidade de uso contínuo de medicação; cardiopatas congênitos; com hipertensão pulmonar; insuficiência cardíaca congestiva também e prematuros nascidos até 28 semanas e 6 dias (BRASIL, 2014).

Apesar dessa disponibilidade, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconiza, além do grupo estabelecido pelo SUS, a imunização de prematuros sem patologias congênitas, nascidos entre 29 e 31 semanas e 6 dias, por acreditar que esse grupo também é de alto risco (SPSP, 2017). O estudo feito por Bollani *et al*., (2015) mostrou que as crianças pré-termo, independentemente da sua idade gestacional, apresentam maior chance de hospitalização por infecção de via aérea causada por VSR, sendo duas vezes maior na faixa etária de 33 a 34 semanas de gestação e uma vez e meia maior até 36 semanas, se comparada aos nascidos com mais de 36 semanas. Demonstrando a necessidade de incluí-los na imunização profilática com o palivizumabe (SADECK; KFOURI, 2018).

CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos abordados nessa revisão, tem-se que o VSR é importante no cenário epidemiológico mundial, sendo responsável pela maioria das infecções do trato respiratório inferior em neonatos. Ocasionando repercussões clínicas desfavoráveis que levam ao aumento das taxas de internações e reinternações e, nos grupos de risco, o quadro tem potencial agravo, podendo levar ao óbito.

Por isso, a prevenção tornou-se um importante método para reduzir as consequências geradas pela infecção, sendo o palivizumabe o principal medicamento imunoprofilático disponibilizado pelo SUS. Contudo, por ter um elevado custo (entre R$ 3.000 e 8.000 reais por dose), não é amplamente disponibilizado, mostrando a necessidade de mais pesquisas para diminuir o custo de produção ou alternativas de profilaxia (BRASIL, 2012). É recomendado pela Academia Norte-americana de Pediatria e corroborado pela SBP a ampla vacinação para prematuros acima de 29 semanas, tendo eficácia comprovada, com diminuição nas taxas de internações e mortalidade de nascidos entre 29 a 35 semanas (SBP, 2011).

Com isso, a imunoprofilaxia confere fator de proteção individual e coletiva, contribuindo para a vacinação em rebanho, protegendo indivíduos que não possam receber a terapia com anticorpo monoclonal e melhorando a saúde pública, tanto no aspecto fisiológico, quanto no aspecto econômico, refletindo na redução das custas com a hospitalização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERO-BEDOYA, S.; *et al.* Recent trends in RSV Immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. Am J Perinatol June, v. 36, n. 2, p. 63-67, July. 2019.

ALANSARI, K.; et al. Monoclonal antibody treatment of RSV bronchiolitis in young infants: a randomized trial. Pediatrics, v. 143, n. 3, p. Nd, Marc. 2019.

BHATIA, R. Bronquite. Manual MSD (Merck and Co. Inc.), jul. 2018. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-pulmonares/bronquite-aguda/bronquite-aguda. Acesso em: 30 de novembro de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 522, de 13 de maio de 2013. Protocolo de uso de palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Brasília (DF), 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Brasília (DF). 2012.

BRICKS, L.F. Prevention of respiratory syncytial virus infections. Rev Hosp Clin, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 79-90, June. 2001.

BOLLANI, L.; *et al*. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). Italian Journal of Pediatrics, Dec. 2015.

CASTILHO, L.M.; *et al*. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. Jornal de Pediatria, v. 93, n. 5, 467-474, Sept./Oct. 2017.

GONÇALVES, I.; *et al.* Impacto do uso da imunoglobulina palivizumabe no estado de São Paulo: estudo de coorte. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 25, Jan. 2017.

KRA, D.; *et al*. New mouse model of pulmonary hypertension induced by respiratory syncytial virus bronchiolitis. Am J Physiol Heart Circ Physiol, v. 315, n. 3, p. 581-589, Sept. 2018.

LIMA, M.J.; *et al*. Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo. Rev de la Ofil. Madrid, v. 30, n. 1, p. 33-36, 2020.

LIN, Y.; Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RSV-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study. Pediatric Research, v. 86, n. 5, p. 628-634, July 2019.

MELVILLE, J.M.; MOSS, T.J. The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci, v. 7, p. 79, May. 2013

MESQUITA, F.S.; *et al.* Rapid antigen detection test for respiratory syncytial virus diagnosis as a diagnostic tool. J. Pediatr, Rio de Janeiro, v. 93, n.3, p. 246-252, May./June 2017.

MOORE, H.C.; *et al*. Effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial virus: cohort and case series analysis. The Journal of Pediatrics, v. 214, p. 121-127, Nov. 2019.

PRIANTE, E.; *et al.* Restricted palivizumab recommendations and the impact on RVS hospitalizations among infants born at > 29 weeks of gestational age: an italian multicenter study. Am J Perinatol, v. 36, n. 2, p. 77-82, July. 2019.

RALSTON, S.L.; *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics, v. 134, n. 5, p. 1474-1502, Nov. 2014.

RESCH, B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Journal Human Vaccines & Immunotherapeutics, v. 13, n. 9, p. 2138-2149, July. 2017.

REZAEE, F.; *et al*. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis short title: ongoing developments in RVS prophylaxis. Curr Opin Virol, v. 24, p. 70-78, June. 2017.

SADECK, L.; KFOURI, R. Atenção! Vírus sincicial respiratório. Boletim da SBP. Março de 2018. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Boletim_SBP_VSR_LSRK.pdf. Acesso em: 29 de novembro de 2019.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR). Sociedade Brasileira de Pediatria. 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf. Acesso em: 29 nov. 2019.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório. 2011 Disponível a https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf. Acesso em: 29 nov 2019.

SILVA, D.G.B.P. Descrição de dois surtos de vírus sincicial respiratório pelos novos genótipos ON-1 e NA-2 em uma unidade de terapia intensiva neonatal. São Paulo. Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2016.

SPSP. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Recomendação atual do uso de palivizumabe em pediatria. Atualiza-se. v. 2, n. 3, p. 4-5, Mai. 2017.

VAN WOENSEL, J.B.M.; *et al*. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. BMJ, v. 327, n. 7405, p. 35-40, July. 2003.

WELLIVER, R.C. Respiratory syncytial vírus infection: therapy and prevention. Pediatr Respir Rev, v. 5, n. 1, p. S127-133, Jan. 2004.

TIREOIDITE DE QUERVAIN E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS FAMIGERADOS VÍRUS H1N1 E SARS-COV-2

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH, Belo Horizonte/MG.
[2]Acadêmica da Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena/MG.
[3]Acadêmica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim/MG.

AUTORES

ANA CARVALHO KILSON[1]
ANDRÉ MENDONÇA PALHARES[1]
BRUNO GUERRA PAIVA[1]
CARLOS AUGUSTO WOLMER DE CARVALHO ROCHA[1]
CHIARA GIOVANNA DE PAIVA AYRES[1]
CIBELE MORAIS DA VITÓRIA[1]
FELIPE BARROS[1]
GABRIEL CHAVES RETTORE LEANDRO[1]
GABRIELA CORDEIRO COSTA[1]
GIOVANNA GALANTINI SILVEIRA[3]
ISABELA GALANTINI SILVEIRA[1]
ISABELA SOARES BÔA MORTE[1]
ISABELLA ZECHLINSKI MACHADO[1]
LAURA TOMAZ SILVA[1]
LUIZ FRANCISCO CAMPOS FREITAS[1]
LUIZ SEQUEIRA FERNANDES[1]
LUIZA DE SOUZA CABRAL[1]
MARIA JÚLIA GIRAUD MANSILHA[1]
MARIANA MADUREIRA FROIS[1]
MARIANA RIBEIRO NOBRE[1]
NICHOLAS FRANCO SANT'ANA MEDEIROS[1]
RAFAELA PESSOA ALVES LUSO[1]
RENATA VIANA HOFFMANN MONTEIRO GUEDES[2]
STELLA ASSIS GUERRA[1]

Palavras-chave: *tireoidite de Quervain; tireoidite granulomatosa; tireoidite de células gigantes.*

INTRODUÇÃO

A tireoidite é definida como uma inflamação da glândula tireoide, podendo ser de vários tipos e estar associada ao aumento, diminuição ou função normal dessa glândula. Como descrevem Tabassom e Edens (2020), as tireoidites podem ser classificadas como dolorosas ou indolores,

dependendo da etiologia e, a distinção entre os diferentes tipos, subordina-se ao cenário clínico, histórico médico e familiar, rapidez com que os sintomas progridem e a presença ou ausência de dor no pescoço.

A Tireoidite de Quervain (TDQ) faz parte grupo das tireoidites dolorosas, é uma doença inflamatória autolimitada, incomum em adultos e muito rara em crianças. Foi descrita pela primeira vez em 1904 por Fritz de Quervain, cirurgião suíço que era uma autoridade em doenças da tireoide. Fritz observou que alterações granulomatosas com células gigantes no tecido tireoidiano eram os achados patológicos comuns da TDQ (ENGKAKUL *et al.*, 2011).

Segundo Martín *et al.* (2020), a evolução da doença se caracteriza por ser trifásica, durando de algumas semanas a até muitos meses. Inicia-se com um quadro de tireotoxicose transitória, passando pelo hipotireoidismo e, por fim, há normalização da função tireoidiana em 90% dos pacientes. A etiologia e a patogênese da Tireoidite de Quervain estão associadas a uma infecção viral ou a uma reação inflamatória pós viral em indivíduos geneticamente predispostos. Tem sido frequentemente associada às infecções por enterovírus, adenovírus, coxsackie vírus, vírus do sarampo e da caxumba. Geralmente, apenas o tratamento sintomático com analgésicos é necessário para o alívio da dor da TDQ. A terapia com corticoides fica reservada aos pacientes gravemente enfermos (ENGKAKUL *et al., 2011*).

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi descrever aspectos importantes sobre a Tireoidite de Quervain, como seus sintomas, diagnóstico e tratamento. Como objetivo específico se propôs a buscar a associação da tireoidite com os famosos vírus, H1N1 e SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada em janeiro de 2021. O levantamento bibliográfico ocorreu nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online: Medline, LILACS e SciELO.* Os descritores utilizados de forma combinada foram: tireoidite de Quervain; tireoidite granulomatosa; tireoidite subaguda; tireoidite de células gigantes. Foram encontrados 171 artigos, sendo submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2003 a 2020 na língua inglesa, portuguesa e espanhola que apresentavam nas modalidades revisão sistemática, revisão não-sistemática, estudo de coorte, caso-controle, ensaio clínico e diretriz; concordância com a temática. Foram excluídos os estudos com população, intervenção, desenho e estruturação que não se alinharam ao objetivo do trabalho e que descumpriam os critérios de seleção. Resultando em 15 artigos que foram colocados em protocolo padronizado, visando melhor qualidade e redução de possíveis vieses para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados na forma de figuras e discutidos em temáticas relacionadas ao diagnóstico, associação com o H1N1 e SARS-CoV-2 e o tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

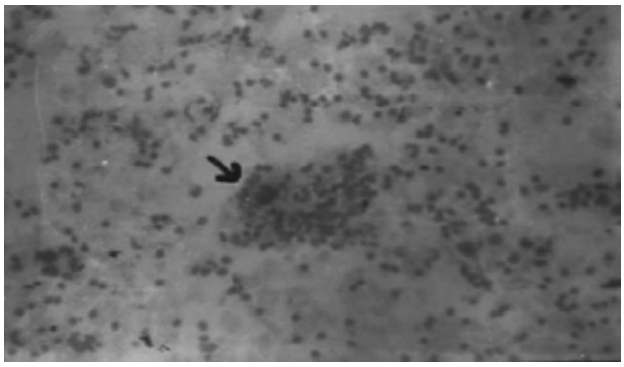
Diagnóstico

Segundo Tabassom e Edens (2020), o diagnóstico da tireoidite de Quervain é feito por uma combinação de contexto clínico, achados do exame físico e testes laboratoriais, incluindo a presença ou ausência de dor ou sensibilidade no pescoço e autoanticorpos. Os exames laboratoriais comumente solicitados são: TSH (hormônio estimulador da tireoide), T4L (tiroxina livre), velocidade de hemossedimentação (VHS) e PCR (proteína C reativa).

Os pacientes com TDQ geralmente apresentam níveis elevados de VHS e PCR, juntamente com uma leucocitose leve. Quanto aos hormônios tireoidianos, ocorre uma flutuação dos valores de TSH e T4L, o que se assemelha com outras doenças como hipotireoidismo central e doença de Graves e pode ser diferenciado pela presença de exoftalmia, mixedema pré-tibial e aumento da vascularização da glândula. Por fim, autoanticorpos como anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase costumam se apresentar em níveis normais nos pacientes com a tireoidite (TABASSOM; EDENS, 2020).

Caso seja realizada uma punção aspirativa por agulha fina (PAAF) em paciente com a tireoidite de Quervain, como foi feito no relato de Bhadauria *et al.*, (2003) (Figura 1), o esfregaço revelará numerosos linfócitos espalhados isoladamente e em grupos com algumas células plasmáticas e macrófagos. Além de um número de células gigantes multinucleadas e agregados de células epiteliais (granuloma). Por isso, a TDQ leva também o nome de tireoidite granulomatosa ou de células gigantes.

Figura 1. Aumento x 10 mostrando infiltrado linfocítico denso, célula gigante em granuloma epitelioide (ponta de seta) com detritos necróticos e um folículo tireoidiano (seta).



Fonte: Bhadauria *et al.*, (2003).

Sintomas, tratamento e evolução da doença

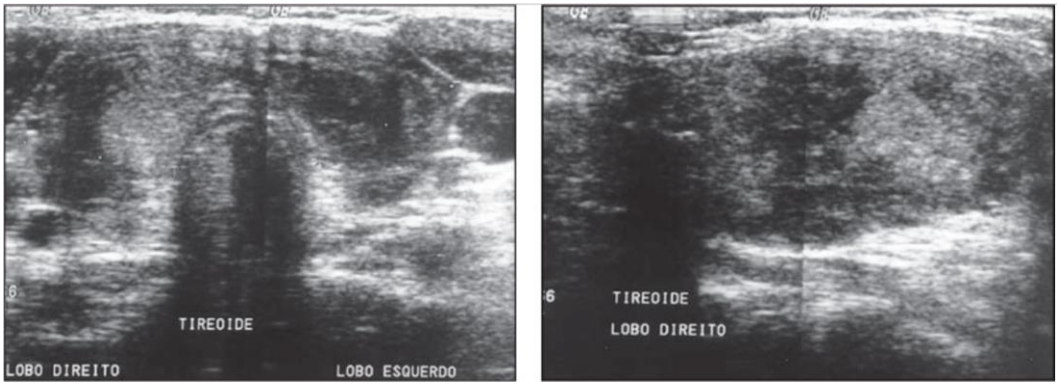
A Tireoidite de Quervain se caracteriza por ser uma doença trifásica, durando de algumas semanas a muitos meses. Segundo Yamashiro *et al.* (2007), costuma afetar mais as mulheres, numa proporção de 3:1 a 5:1. Seus sintomas iniciais são frequentemente atribuídos ao foro otorrinolaringológico. Por este motivo, a tireoidite subaguda é muitas vezes subdiagnosticada. Sua forma clássica manifesta-se por dor e tumefação cervical, associados ou não ao desconforto que

pode irradiar para orofaringe e ouvidos. O paciente pode apresentar também febre baixa, fadiga, mialgias e artralgias (MALTA *et al.*, 2020).

Como sugere Malta *et al.*, (2020), os sintomas de hipertireoidismo: como nervosismo, taquicardia, palpitações e perda de peso manifestam-se em cerca de metade dos doentes, nas primeiras semanas da doença. A glândula tireoide apresenta-se aumentada e firme à palpação, podendo estar simétrica ou não. Além disso, as alterações coincidentes com hipertireoidismo da TDQ devem ser na verdade interpretadas como um estado de tireotoxicose, uma vez que sua génese não está na produção aumentada de hormônios tireoidianos, mas sim na destruição folicular da glândula com liberação de hormonal para a corrente sanguínea.

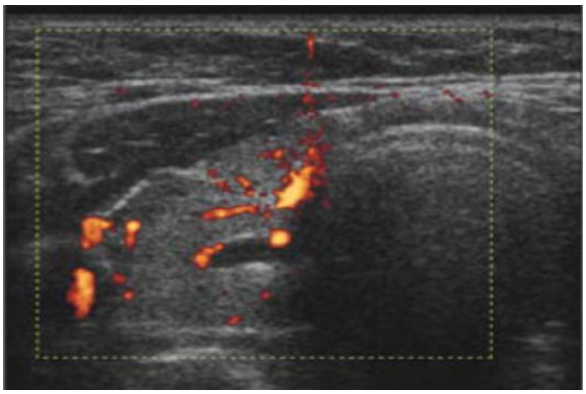
Ao estudo ultrassonográfico, na fase inicial, observam-se áreas hipoecogênicas, de contornos irregulares e mal definidos, sobretudo nas áreas subcapsulares da tireoide (Figura 2). Além disso, a vascularização pode estar reduzida (Figura 3) e a doença pode ainda evoluir para pseudonódulos nas partes centrais da glândula (YAMASHIRO *et al.*, 2007).

Figura 2. Glândula tireoide apresentando áreas hipoecogênicas, de contornos irregulares e mal definidos.



Fonte: Yamashiro *et al.*, (2007).

Figura 3. Tireoide com áreas hipoecogênicas, de contornos irregulares e mal definidos, com pseudonódulos nas partes centrais da glândula, que se apresenta hipovascularizada.



Fonte: Yamashiro *et al.*, (2007).

A história natural clássica da Tireoidite de Quervain envolve três fases (ou quatro, dependendo dos autores). Segundo Engkakul *et al.* (2011), inicia-se com dores na tireoide

associadas ao quadro de tireotoxicose, seguida por uma breve fase eutireoidea (alguns autores não contam essa fase por ser muito breve), depois por uma fase transitória de hipotireoidismo e, por fim, pela fase de recuperação eutireoidiana. A fase inicial tireotóxica dura várias semanas, podendo alcançar dois meses de duração. O período de eutireoidismo que se segue dura apenas 1 a 3 semanas. Posteriormente, a glândula tireoide inflamada não consegue reter o iodo, resultando na falta de biossíntese de hormônio tireoidiano e, portanto, levando à fase hipotireoidiana que dura várias semanas ou meses. Finalmente, a glândula tireoide se recupera gradualmente, levando a uma nova síntese hormonal e, posteriormente, retorna ao eutireoidismo. Caso todas as fases ocorram, a doença pode se prolongar por 6 a 12 meses.

O tratamento da TDQ visa aliviar a dor e melhorar os sintomas da tireotoxicose. Normalmente, faz-se necessário apenas o uso de sintomáticos como aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides para o controle da dor. Para pacientes gravemente enfermos, a terapia com glicocorticoides pode ser usada, resultando em uma melhora dentro de 24 a 48 horas (ENGKAKUL *et al.*, 2011). Os bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propranolol e o atenolol, podem ser usados para controlar os sintomas tireotóxicos como taquicardias e arritmias. Como a fase tireotóxica resulta do lançamento de hormônios tireoidianos já formados, os antitireoidianos não são indicados para tratamento da doença. Ocasionalmente, a levotiroxina é utilizada para descansar a glândula durante a fase hipotireoidiana e pode ser necessária em casos prolongados, quando a inflamação diminui e os níveis de hormônios tireoideanos se mantêm baixos (BHADAURIA *et al.*, 2003).

A tireoidite de Quervain é uma doença autolimitada e geralmente se resolve sem complicações. O hipotireoidismo transitório, que ocorre várias semanas após a tireotoxicose, acontece em cerca de 56% dos pacientes adultos, independentemente da gravidade da doença ou modalidades de tratamento. No entanto, o hipotireoidismo permanente é incomum, verificando-se em apenas 5 a 15% dos casos e pode ocorrer muitos anos após o diagnóstico.

Segundo Engkakul *et al.* (2011), pacientes tratados com glicocorticoides podem ter uma taxa maior de hipotireoidismo no acompanhamento em longo prazo. O que justificaria o fato de pacientes mais graves desenvolverem a complicação, uma vez que, os corticoides ficam reservados para pacientes gravemente enfermos.

A recorrência da Tireoidite de Quervain é incomum, verificando-se em apenas 2% dos casos, geralmente dentro de um ano após o diagnóstico. No entanto, a recorrência tardia após vários anos também pode acontecer. Dessa forma, o acompanhamento em longo prazo destes pacientes é importante, pois pode ocorrer o hipotireoidismo de início tardio a qualquer momento (ENGKAKUL *et al.*, 2011).

Associação com vírus SARS-CoV-2

A Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 é atualmente uma pandemia que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Dentre os milhões de infectados foram descritos alguns casos de doença autoimune da tireoide e tireoidite subaguda, segundo Brancatella *et al*. (2020). Do ponto de vista fisiopatológico, estudos anteriores que avaliaram a patologia da tireoide associada à Síndrome Respiratória Aguda Grave propuseram vários mecanismos de danos à tireoide. Dentre eles estão:

reação imunológica exagerada do hospedeiro, deficiência imunológica relacionada à infecção, destruição de linfócitos, inibição da resposta imune inata e destruição celular direta com apoptose desempenhando um papel fundamental (MATTAR *et al.*, 2020).

Mattar *et al*., (2020), ressaltam que o SARS-CoV-2 atua através do receptor da célula hospedeira ACE 2. Sendo que, estudos mais recentes mostraram que os níveis de expressão de ACE 2 são mais altos na tireoide do que em outros órgãos como: intestino delgado, rins, coração e tecido adiposo, o que justificaria um mecanismo plausível para a fisiopatologia de tireoidite em associação com a Covid-19.

A avaliação de rotina da função tireoidiana durante a hospitalização por Covid-19 não é recomendada pelas diretrizes de gerenciamento clínico da Organização Mundial da Saúde. No entanto, o agravamento da disfunção tireoidiana pré-existente ou o surgimento de doença tireoidiana, possivelmente causada pela própria infecção, não deve ser esquecido para evitar investigações enganosas, medicalização desnecessária. Além do impacto de seu prognóstico negativo, uma vez que alguns pacientes acabam por desencadearem hipotireoidismo permanente (MARTÍN *et al.*, 2020).

A tireoidite de Quervain geralmente é precedida por uma infecção do trato respiratório superior (DESAILLOUD; HOBER, 2009). De acordo com Benbassat *et al.* (2007), há vários casos da doença relatados durante surtos virais. Atualmente, enfrenta-se uma pandemia viral e relatos de casos de pacientes com tireoidite de Quervain durante a infecção ou após contato com o vírus SARS-CoV-2 tentaram confirmar a associação entre as duas doenças. De fato, uma PAAF positiva para o vírus no tecido tireoidiano ratificaria a positividade viral persistente na tireoide, muito após a resolução das manifestações respiratórias. Contudo, ainda não se tem relato de uma PAAF positiva. Sendo assim, ainda sem provas da associação entre as duas doenças, médicos que trabalham nos departamentos da Covid-19 devem estar cientes das possíveis conexões entre o SARS-CoV-2 e a disfunção da tireoide (IPPOLITO *et al.*, 2020).

Associação com vírus H1N1

Quanto à correlação entre a infecção respiratória causada pelo vírus H1N1 e a tireoidite de Quervain, apesar de escassos, alguns relatos de caso são descritos em trabalhos científicos, como nos estudos de Michas *et al*. (2014) e Dimos *et al.* (2010). Nestes estudos foi possível observar o desenvolvimento da TDQ em pacientes com H1N1 diagnosticados por meio de PCR (reação de cadeia de polimerase), método que indica, predominantemente, a presença da forma ativa da infecção pelo vírus no momento da pesquisa.

Dentre os dados coletados nesses estudos, observou-se o aumento expressivo dos níveis de hormônios T3 e T4 nos indivíduos analisados, além da redução dos níveis de TSH a valores próximos de zero. Resultados esses que corroboram com a hipótese de que desordens associadas à glândula tireoide podem vir a ser consideradas um desdobramento de infecções por H1N1, apesar da etiopatogenia e os mecanismos fisiopatológicos desse quadro não serem claros e apresentarem controvérsias (MICHAS *et al*., 2014).

Segundo Dimos *et al.*, (2010), a lesão tireoidiana provavelmente é resultado do reconhecimento viral e de células antigênicas produzidas por células T citolíticas. Além disso, do ponto de vista fisiopatológico, há vários mecanismos de danos à tireoide relacionados às infecções virais que incluem: reação imunológica exacerbada do hospedeiro, deficiência imunológica, destruição de linfócitos, inibição da resposta imune inata e destruição celular direta com apoptose.

Desse modo, esses estudos demonstram evidências de uma ação direta do vírus no desenvolvimento da tireoidite subaguda. Entretanto, Hsiao *et al*., (2009) apresentam um relato de caso em que a tireoidite de Quervain se desenvolveu após a administração da vacina contra H1N1 e, a partir disso, levanta-se a hipótese de que o vírus exerce uma ação indireta na ocorrência da tireoidite em questão, exacerbando a resposta imunológica e agindo de forma autoimune.

Ademais, a importância do estudo desse tema gira em torno da precisão diagnóstica, isso porque, segundo Michas *et al*., (2014), o quadro de infecção por H1N1 associada à tireoidite de Quervain apresentam sintomas comumente atribuídos à faringite, uma inflamação que pode derivar da infecção pelo vírus em questão. Nesse sentido, conhecer essa possível complicação permite que seja realizada a intervenção e o tratamento necessários para atenuar o quadro clínico. Tendo em vista que, nos relatos de casos supracitados, observou-se que após tratamento e acompanhamento semanal, os níveis dos hormônios tireoidianos foram restaurados e não houve evolução do quadro para uma fase de hipotireoidismo.

CONCLUSÃO

A tireoidite de Quervain é uma doença rara e autolimitada que pode passar despercebida, apesar de fazer parte das tireoidites dolorosas. Sua etiologia e patogênese estão associadas a uma infecção viral ou reação inflamatória pós viral e até então, estava relacionada à vírus triviais. No entanto, avaliando os resultados desta revisão percebe-se que a tireoidite de Quervain tem se associado a vírus de grande importância para a atualidade, o H1N1 e o SARS-CoV-2.

Dado o percentual não desprezível de pacientes assintomáticos na infecção por SARS-CoV-2, considera-se a necessidade de avaliar uma possível infecção antiga por Covid-19 em pacientes com quadro clínico compatível com tireoidite de Quervain. Ademais, até o momento, os dados disponíveis não permitem afirmar que as doenças da tireoide representam um fator de risco para o desenvolvimento da Covid-19. Da mesma forma, não foi detectada uma prevalência maior de doenças da tireoide em pacientes com Covid-19. No entanto, uma avaliação simples e de baixo custo da tireoide pode ser suficiente para o diagnóstico da TDQ.

Em relação à associação entre o vírus H1N1 e a tireoidite de Quervain, os profissionais de saúde devem ter em mente que a tireoidite subaguda pode acontecer nos casos de influenza e, por isso, dores no pescoço devem ser investigadas a fundo e não serem sempre atribuídas às faringites (comuns nos quadros gripais). Sendo assim, os profissionais da área da saúde devem sempre se atualizar para não deixarem passar o diagnóstico de TDQ. Uma vez que, após a doença o paciente pode desenvolver hipotireoidismo permanente ou até mesmo episódios recorrentes de tireoidite, que são bastante dolorosos e incômodos para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENBASSAT, C.A.; *et al*. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. Journal of Endocrinological Investigation, v. 30, n. 8, p. 631-635, Sept. 2007.

BHADAURIA, R.S.; *et al*. De Quervain's thyroiditis. Medical Journal Armed Forces India (MJAFI), v. 59, n. 4, p. 347–348, Oct. 2003.

BRANCATELLA, A.; *et al*. Subacute thyroiditis after sars-cov-2 infection. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 105, n. 75-79, July. 2020.

DESAILLOUD, R.; HOBER, D. Viruses and thyroiditis: an update. Virology Journal, v. 6, n. 5, p. 1-14, Jan. 2009.

DIMOS, G.; *et al*. Subacute thyroiditis in the course of novel h1n1 influenza infection. Endocrine, v. 37, n. 30244-5, p. 440-441, Mar. 2010.

ENGKAKUL, P.; *et al*. Eponym de Quervain thyroiditis. European Journal of Pediatrics, v. 170, n. 4, p. 427-431, Apr. 2011.

HSIAO, J.Y.; *et al*. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (Vaxigrip) in a young female. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, v. 22, n. 6, June. 2006.

IPPOLITO, S.; *et al*. Sars-cov-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? insights from a case report. Journal of Endocrinological Investigation, v. 43, n. 8, p. 1171–1172, June. 2020.

MALTA, J.; *et al*. Tiroidite subaguda, uma causa incomum de odinofagia: relato de caso. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Lisboa, v. 35, n. 2, p. 147-150, abr. 2019.

MARTÍN, M.C.A.; *et al*. Tiroiditis subaguda de quervain tras infección por sars-cov-2. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, v. 2530-0164, n. 20, p. 30244-5, Dec. 2020.

MATTAR, S.A.M.; *et al.* Subacute thyroiditis associated with covid-19. BMJ Case reports, v. 13, n. 8, p. 1-4, Aug. 2020.

MICHAS, G.; *et al*. De Quervain thyroiditis in the course of H1N1 influenza infection, v. 18, n. 1, p. 86-87, Jan. 2014.

TABASSOM, A.; EDENS, M.A. De Quervain thyroiditis. In: StatPearls. Treasure Island (FL), Jan. 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526066/. Acesso em: 12 de janeiro de 2021.

YAMASHIRO, I.; *et al.* Achados ultrassonográficos na tireoidite. Radiologia Brasileira, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 75-79, abr. 2007.

RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS FRENTE À INFECÇÃO DO SARS-CoV-2 (CORONAVÍRUS)

FILIAÇÃO

[1]Docentes do Curso de Fisioterapia, Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil.
[2]Acadêmica do Curso de Medicina no Instituto de Educação Superior do Vale do Paraíba, Parnaíba, Piauí, Brasil.
[3]Docente no Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

AUTORES

GABRIELA DANTAS CARVALHO[1]
RAYSSA MARIA DE ARAÚJO CARVALHO[1]
KLÉGEA MARIA CÂNCIO RAMOS CANTINHO[1]
REBECA MUÁLEM DE MORAES SANTOS[2]
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS[3]

Palavras-chave: *SARS-CoV-2; coronavírus; resposta imune.*

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan na China, foi identificado um novo vírus da família coronavírus (CoVs), denominado de síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (CHEN, 2020). Causador da doença Covid-19, nome oficialmente adotado pela Organização Mundial da Saúde. Apesar da sua principal manifestação ser no sistema respiratório, este vírus atua em diversos sistemas, dada a afinidade e efetividade aos receptores de membrana presentes, desencadeando uma resposta inflamatória (SHI *et al.*, 2020).

Embora ainda sejam pouco conhecidas as evidências sobre as formas de manifestação do SARS-CoV-2, Tu *et al.*, (2020) descrevem que os sintomas podem ser variados a depender do local de ataque do vírus. O novo coronavírus tem acesso à célula ao se prender a uma proteína específica humana, o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), localizada na superfície celular, preferencialmente, dos pulmões, razão pela qual a Covid-19 é considerada uma doença respiratória, desencadeando nos casos mais graves, a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (LIU *et al.*, 2020a).

A SARS-CoV-2 leva a uma resposta imune detectável que resulta na geração de anticorpos neutralizantes em pacientes. Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia (2020), por meio da publicação da atualização e recomendações sobre a Covid-19, esta resposta imune deve ser identificada em pacientes sintomáticos por meio do exame RT-PCR, com material coletado da nasofaringe por *swab*, idealmente na primeira semana de sintomas. Uma vez que, este exame tem 60 a 80% de sensibilidade, tendo como segunda e terceira opções para identificação da infecção, os

testes de antígenos ou testes sorológicos, porém, ambos com sensibilidade inferior, em especial, em pacientes assintomáticos e com carga viral baixa.

A reinfecção parece ser incomum. A maioria dos pacientes que tiveram infecção assintomática ou a doença Covid-19 provavelmente estarão imunes por, pelo menos, 3 a 5 meses (TO *et al.*, 2020). No entanto, o grau em que essa resposta imune indica uma imunidade protetora à infecção subsequente por SARS-CoV-2 ainda não foi elucidado. Para tanto, o objetivo deste estudo foi discutir as respostas imunológicas humanas frente à infecção causada pelo novo coronavírus.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021. A busca de referenciais teóricos ocorreu nas bases de dados *on-line*: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO*). Foram utilizados como descritores de busca: coronavírus; Covid-19; infecção; resposta imunológica, de forma individual ou combinada, associadas ao afixo *and*, escritos em inglês e português.

Desta busca resultaram 52 materiais que foram submetidos aos critérios de seleção. Contemplaram como critérios de inclusão: artigos originais, relatos de experiências ou estudos de casos que abordavam os casos de infecção com SARS-CoV-2, bem como estudos sobre as bases genéticas que conduzem ao processo de reinfeção. Foram excluídos os trabalhos cuja temática não se enquadravam a proposta desta pesquisa, bem como boletins informativos, cartas, dissertações, tese e resumos de congressos.

Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: características do vírus SARS-CoV-2; como se dá o processo de invasão à célula hospedeira humana; como o sistema imunológico responde frente à infecção do SARS-CoV-2 e, por fim, como ocorre o mecanismo de reinfeção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

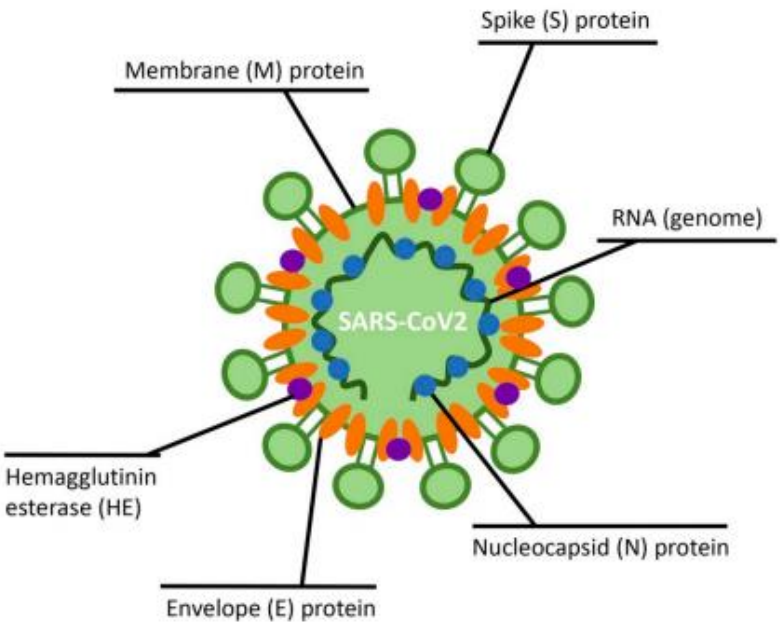
SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um novo betacoronavírus pertencente à grande família viral dos *coronaviridae*, é um vírus envelopado que mede em cerca de 60 a 140 nm de diâmetro e seu genoma é caracterizado por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo. Esse tipo de vírus sofre mutações genéticas com maior frequência do que os vírus DNA (ácido desoxirribonucleico), em virtude da menor capacidade de correção dos eventuais erros de transcrição (MOHSENI *et al*., 2020).

Apesar de ser avaliado como um vírus RNA de fita simples, possui capacidade de sintetizar cerca de 29 diferentes proteínas. Um terço do seu genoma codifica quatro proteínas estruturais: as

glicoproteínas das espiculas (S), proteína do envelope (E) junto com a proteína da membrana (M) forma o envelope viral e determina sua forma; e a proteína hemaglutinina esterase (HE) (Figura 1).

Figura 1. Estrutura do SARS-CoV2.



Fonte: Felsenstein *et al.*, (2020). **Legenda:** A proteína spike (S); proteína do envelope (E) junto com a proteína da membrana (M) forma o envelope viral; a proteína do nucleocapsídeo (N) está ligada ao RNA genoma do vírus para formar o nucleocapsídeo.

As glicoproteínas espiculas, que são projeções pontiagudas na membrana caracterizaram sua denominação por se assemelhar a uma coroa, '*corona´* em latim, são responsáveis pela ligação com o receptor da ECA-2 que atua como porta de entrada do vírus no hospedeiro (LIU *et al.*, 2020a).

O SARS-CoV- 2 afeta, sobretudo, o trato do sistema respiratório que, após a contaminação pela respiração ou pelo contato direto, há um período de incubação que varia de 1 a 14 dias, podendo evoluir para a forma assintomática ou para um quadro clínico leve, moderado ou severo. A maior parte dos casos apresentam quadros leves e os quadros graves ocorrem com maior prevalência pessoas idosas e com comorbidades (SHI *et al.*, 2020).

Invasão viral

O SARS-CoV2 compartilha quase 80% da sequência de RNA homóloga ao SARS-CoV e 50% ao MERS-CoV, tendo de forma complementar regiões genômicas adicionais, sugerindo ele possa apresentar estratégias de evasão imune semelhantes aos outros coronavírus, porém com mecanismos adicionais, ainda não descobertos (FELSENSTEIN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 liga-se à célula do hospedeiro humano por meio do receptor ECA-2 e seu mecanismo de entrada depende da atuação sequencial da enzima serina protease TMPRSS2. Esses

dados sugerem vários possíveis alvos terapêuticos, incluindo o eixo interleucina (IL)-6-STAT3, associado à síndrome de liberação de citocinas (CRS, do inglês *cytokine release syndrome*) (MOHSENI *et al*., 2020).

Resposta imunológica

Apesar de ainda não estar totalmente esclarecido o papel da resposta imunológica inata no processo de evolução da infecção pelo SARS-CoV-2, é sabido que a manutenção deste sistema é fundamental para que o indivíduo possa produzir respostas aos agentes infecciosos, buscando a recuperação e impedindo o agravamento das doenças (GHINAI *et al.*, 2020).

A replicação viral induz danos às células endoteliais e vasculares e morte celular. A morte celular inflamatória induzida por vírus, incluindo necrose ou piroptose resulta na expressão de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento e ativação de células imunes (não infectadas) (ATKIN-SMITH *et al*., 2018).

A resposta do hospedeiro e a eliminação de infecções virais dependem fortemente da expressão do interferon tipo I (T1IFN) (SEGUIN *et al.*, 2016). As células imunes detectam a infecção viral por meio da identificação de padrões moleculares associados aos padrões derivados de vírus (PAMPs). Estes se ligam e ativam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) nas células imunes, ativando-as (LAZEAR *et al.*, 2019).

Esta resposta inflamatória ao patógeno é caracterizada como "tempestade de citocinas", que desencadeia a expressão aumentada de T1IFN e outras citocinas pró-inflamatórias inatas, principalmente interleucinas (IL-1B, IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF-α) (SEGUIN *et al.*, 2016). Isto contribui centralmente à morbidade e mortalidade na Covid-19, uma vez que, os altos níveis de citocinas pró-inflamatórias podem levar ao choque e dano tecidual no coração, fígado e rim, bem como insuficiência respiratória ou falência de múltiplos órgãos. Eles também mediam extensa patologia pulmonar, levando à infiltração maciça de neutrófilos e macrófagos, dano alveolar difuso com a formação de membranas hialinas e um difusa espessamento da parede alveolar (PROMPETCHARA *et al.*, 2020).

Como resultado da expressão de citocinas pró-inflamatórias e a presença de antígenos nucleares (da célula e do dano ao tecido), as células imunes adaptativas podem se tornar ativadas e desencadear uma "segunda onda" de inflamação nesses pacientes e se deterioram após 7 a 10 dias de infecção, complicando o estado clínico e aumentando o risco de mortalidade (TILLET *et al.*, 2020).

Reinfeção pelo SARS-CoV-2

Estudos de imunidade aos outros coronavírus descrevem que a perda de imunidade pode ocorrer dentro de 1 a 3 anos (MO *et al*., 2006). Especificamente, SARS-CoV-2 tem se comportado de forma diferente dos demais, embora os anticorpos neutralizantes se desenvolvam rapidamente após a infecção (LIU *et al.*, 2020b). Estudos recentes mostraram que os títulos de anticorpos

começam a declinar de 1 a 2 meses após a infecção aguda, podendo conduzir a uma reinfecção viral do SARS-CoV-2 em um pequeno espaço de tempo (LONG *et al.*, 2020).

Tillet *et al.*, (2020) descreveram em seu estudo de caso, evidências genômicas para a reinfecção por SARS-CoV-2. Os autores relatam que o primeiro positivo por meio do teste de RT-PCR foi obtido no dia 18 de abril de 2020. Dois testes de amplificação de ácido nucleico subsequentes obtidos após a resolução dos sintomas foram negativos para o RNA da SARS-CoV-2. Após este período, os sintomas do paciente retornaram em 28 de maio de 2020, seguido da internação hospitalar em 5 de junho de 2020, quando um segundo esfregaço nasofaríngeo foi obtido, constando positivo para infecção por SARS-CoV-2 Isto é, dois episódios de sintomas consistentes com Covid-19 e duas amostras positivas para SARS-CoV-2 separadas por um período de 48 dias. Visando a compreensão da reinfecção, foi realizado o sequenciamento do ácido nucleico dos vírus associados aos dois testes positivos, indicando que ambas as espécimes (A e B) eram membros do clado 20 C, porém a análise da sequência genômica identificou cinco mutações do espécime A e uma do B (TILLET *et al.*, 2020).

Os dados apresentados por Tillet *et al.*, (2020), os quais detalham o caso do primeiro indivíduo na América do Norte a ter reinfecção sintomática com SARS-CoV-2 são concomitantes às observações com o caso de reinfecção ocorrido no Equador em que o paciente apresentou aumento da gravidade dos sintomas em sua segunda infecção (PRADO-VIVAR *et al.*, 2020). Enquanto os casos da Bélgica. Holanda e Hong Kong não mostraram diferença na gravidade dos sintomas (VAN ELSLANDE *et al.*, 2020; TO *et al.*, 2020).

Os mecanismos que poderiam ser responsáveis por uma infecção secundária mais grave só podem ser especulados. Acredita-se que, uma dose muito alta de vírus pode ter levado ao segundo caso de infecção e induzido uma resposta mais grave (GUALLAR *et al.*, 2020). Também pode ser decorrente de um mecanismo de aumento dependente de anticorpos, um meio pelo qual as células imunes, portadoras de Fc específicas, tornam-se infectadas pelo vírus devido a ligação à anticorpos específicos (KIM *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2, apesar de ser avaliado como um vírus RNA de fita simples, apresenta alta capacidade metabólica, uma vez instalado em seu hospedeiro. Facilitando assim, a diversificação de sua manifestação devido aos processos mutagênicos. A mutação viral é um dos maiores desafios no controle da disseminação do microrganismo, dada a rapidez do processo que desencadeia respostas biológicas diversificadas, até então, pouco esclarecidas.

O delineamento da via imunológica é de fundamental importância como passo primário no controle da disseminação viral. A compreensão do seu comportamento em nível celular viabiliza a formulação de vacinas e meios para controlar sua disseminação, lesões celulares e complicações clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATKIN-SMITH, G.K.; *et al.* Poon, The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. Cell Death & Disease, v. 9, n. 1002, p. 2, Sept. 2018.

SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. Atualizações e recomendações sobre a Covid-19. Sociedade Brasileira de Infectologia, 2020. Disponível em: https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/12/atualizacoes-e-recomendacoes-covid-19.pdf. Acesso em: 18 de dezembro de 2020.

CHEN, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, v. 395, n. 10223, p. 507, Jan. 2020.

FELSENSTEIN, S.; *et al.* Covid-19: Immunology and treatment options. Clinical Immunology, v. 215, n. 108448, p. 1, Apr. 2020.

GHINAI, I.; *et al.* First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. The Lancet, v. 395, n. 10230, p. 1137, Apr. 2020.

GUALLAR, M.P.; *et al.* Inoculum at the time of SARS-CoV-2 exposure and risk of disease severity. International Journal of Infectious Diseases, v. 97, n. 33, p. 290, Aug. 2020.

KIM, D.; *et al.* Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. Journal of the American Medical Association, v. 323, n. 20, p. 2085, Apr. 2020.

LAZEAR, H.M.; *et al.* Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. Immunity, v. 50, n. 4, p. 907, Apr. 2019.

LIU, Z.; *et al.* Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. Journal of Medical Virology, v. 92, n. 6, p. 595, June. 2020a.

LIU, L.; *et al.* High neutralizing antibody titer in intensive care unit patients with Covid-19. Emerging Microbes & Infections, v. 9, n. 1, p. 1664, June. 2020b.

LONG, Q.X.; *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine**,** v. 26, n. 4, p. 1200, Aug. 2020.

MOHSENI, A.H.; *et al.* Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. Chinese Medicine, v. 15, n. 58, p. 1, June. 2020.

MO, H. *et al.;* Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. Respirology, v. 11, n. 1, p. 49, Jan. 2006.

PRADO-VIVAR, B.; *et al.* Covid-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-CoV-2 variant, first confirmed event in South America. Social Science Research Network, v. 101, n. 13, p. 1, Marc. 2020.

PROMPETCHARA, E.; *et al.* Immune responses in Covid-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic, Asian Pac. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 38, n. 1, p. 1, Marc. 2020.

SHI, Y. *et al.* An overview of Covid-19. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, v. 21, n. 5, p. 343, May. 2020.

SEGUIN, A.; *et al.* Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Chest, v. 149, n. 5, p. 1294, Jan. 2016.

TO, K.K-W.; *et al.* Covid-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clinical Infectious Diseases, v. 25, n. 1275, p. 1-20, Aug. 2020.

TILLET, R.; *et al*. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. The Lancet, v. 20, n. 1, p. 52-58, Jan. 2020.

TU, Y.F. *et al.* A review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 7, p. 2657, Apr. 2020.

VAN ELSLANDE, J.; *et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clinical Infectious Diseases, v. 56, n. 1330, p. 1-6, Sept. 2020.

OBESIDADE E COVID-19: ASSOCIAÇÃO ENTRE AMBAS AS PANDEMIAS

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
[2] Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
[3]Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso.
[4]Acadêmico do curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville.
[5] Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Barbacena.
[6]Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados.
[7]Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Oeste da Bahia.
[8]Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz.
[9] Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Maurício de Nassau
[10] Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Doce.
[11]Acadêmico do curso de Medicina da Universidade de Araraquara.

AUTORES

ANGEL ADRIANY DA SILVA[1]
GABRIELA SOMMA GOMES[2]
GABRIELY DE OLIVEIRA[3]
GUSTAVO HENRIQUE SUMNIENSKI BERTOLDI[4]
ISABELA DE ARAÚJO BELO PASSOS[5]
ISABELA YURIE YAMADA[6]
JOANNA LARA CASTELO RODRIGUES[7]
LETÍCIA ELEN CARPENEDO FRARE[8]
MARY MORIOKA[9]
MATEUS SAMPAIO COELHO[10]
MILENA GONÇALVES GUERREIRO[11]
SILVIA REGINA SEIBEL DE MATOS[8]
SOFIA LANDIM TEIXEIRENSE PINHEIRO[3]

Palavras-chave: *obesidade; Covid-19; complicações.*

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade, desastres e catástrofes tem sido um dos medos que permeiam a mente humana quase que diariamente. O medo, por definição, é um sentimento que proporciona um estado de alerta demonstrado pelo receio de fazer algo, geralmente quando se sente ameaçado. Entretanto, ultrapassa essas barreiras de definição tornando-se algo muito mais complexo, subjetivo e universal. Esse pode assumir vários tipos: medo de errar, perder, do desconhecido ou da doença.

De acordo com Frank Furedi (2018) em seu livro "How Fear Works", é altamente provável que essa cultura do medo esteja nas pessoas permanentemente, desde o início da humanidade. Fazendo uma outra abordagem, o sociólogo Thomas Hobbes (1983) em seu livro “Leviatã”, relata que a cultura do medo causa uma cascata de efeitos nocivos, especialmente na área das liberdades individuais. Trazendo essas teorias para o contexto da pandemia ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, deve-se considerar que a liberdade (privada pelo isolamento social) foi trocada por um pouco mais de segurança e esperança de dias melhores. Acatar que somos vulneráveis diante do vírus SARS-CoV-2, que não possui preferência por classe social ou tonalidade da pele, não é render-se à cultura do medo, mas sim a um pensamento coletivo de busca por erradicação da contaminação pelo vírus.

Em contrapartida, apesar da segurança, como dito anteriormente, o medo e a reclusão social advindos da quarentena fizeram com que as pessoas reduzissem a prática de exercícios físicos e aumentassem a ingestão de alimentos industrializados ricos em açúcar e sódio, além de fatores adicionais contribuintes para o sedentarismo e o ganho ponderal. Na conjuntura atual, a progressão para a obesidade é a maior preocupação da Federação Mundial de Obesidade devido às complicações mais severas que podem ocorrer nessa parcela populacional (CUSCHIERI *et al.*, 2020). O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a Covid-19 e a obesidade, considerando a fisiopatologia das doenças e as evidências de que o sobrepeso e a obesidade predispõem sintomas graves e um prognóstico negativo.

MÉTODO

Esta é uma pesquisa de revisão narrativa de literatura, realizada no período de 29 de dezembro de 2020 a 30 de janeiro de 2021, utilizando livros-texto de referência para complementar a base fisiopatológica da obesidade e nas bases de dados *PubMed e Scielo*, Organização Mundial da Saúde (OMS) e Associação Brasileira de Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO).

Os descritores utilizados foram: Covid-19; obesity; complications; combinados entre si. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados condizentes ao objetivo desta revisão, pertencentes ao período de janeiro a dezembro de 2020, sem restrição de idioma. Textos do tipo carta ao editor e resumos foram excluídos.

Dos 451 artigos encontrados, 25 foram selecionados para a leitura minuciosa e coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de modo a atender ao objetivo proposto de descrever a epidemiologia, classificações e fisiopatologia da obesidade, a associação entre essa doença e a Covid-19 e as complicações resultantes desse evento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obesidade

A obesidade é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, ocorrendo em cerca de 15% dos indivíduos. Em números gerais, isso equivale a 600 milhões de pessoas, o que atesta um padrão exponencial de crescimento de casos com o decorrer dos anos (ABESO, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu-a como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal (KUMAR *et al.*, 2013). Para fins de diagnóstico, o indicador mais utilizado é o índice de massa corporal (IMC), cujo cálculo se dá a partir da altura e do peso do indivíduo. De acordo com a OMS, uma pessoa tem obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 Kg/m², e considera-se obesidade central quando a circunferência abdominal ultrapassa os 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens (WHO, 2000; ABESO, 2016). No paciente obeso a chance de desenvolver outras patologias e comorbidades é superior e progressiva, além de culminar com qualidade de vida insatisfatória (ABESO, 2016). A tabela abaixo apresenta os graus de obesidade e suas respectivas classificações e risco de doenças conforme os cortes de valores do IMC.

Tabela 1. Classificação internacional da obesidade segundo o IMC e risco de doença (OMS) que divide a adiposidade em graus ou classes.

IMC (Kg/m²)	Classificação	Obesidade Grau/Classe	Risco de doença
< 18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5 a 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25 a 2,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30 a 34,9	Obesidade	I	Elevado
30 a 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization (2000).

Esta doença sucede o ganho de peso somado aos distúrbios metabólicos estressores. O tecido adiposo opera como tecido endócrino que produz e libera, de modo harmonioso, fatores pró e anti-inflamatórios. Todavia, quando há hipertrofia dos adipócitos por obra do aumento de ingestão de nutrientes, instala-se um desequilíbrio que pende para uma posição pró-inflamatória, ratificando com os distúrbios metabólicos. Uma variedade de citocinas continuará a ser secretada, o que levará ao recrutamento do sistema imune adaptativo e, portanto, à ocorrência de inflamação sistêmica sustentada em grau reduzido (GOOSSENS *et al.*, 2020).

Este estado pró-inflamatório sistêmico está associado ao desenvolvimento de outras doenças como o diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, hipertensão arterial, resistência à insulina e tipos variados de câncer. Ademais, ele retarda a resposta imunológica às infecções, o que oportuniza e favorece a replicação de patógenos (GOOSSENS *et al.*, 2020; MICHALAKIS *et al.*, 2020; ANDERSEN *et al.*, 2016).

Nas atuais circunstâncias, observou-se que pacientes obesos são mais predispostos às relevantes complicações pela Covid-19, o que também foi constatado em 2009, durante o período da pandemia de H1N1 (MICHALAKIS *et al.*, 2020). A lenta resposta imunológica propicia o aumento da carga viral do SARS-CoV-2 no organismo desses pacientes, o que ativa

desordenadamente o sistema imune. Isso resulta em uma tempestade de citocinas de difícil controle, condição que é crucial no agravamento desta infecção. A OMS e a Federação Mundial da Obesidade declararam que obesidade e o sobrepeso são elementos de risco para ruinosos resultados da Covid-19. Similarmente, os centros para controle e prevenção de doenças definiram como "vulneráveis", aqueles pacientes com IMC maior ou igual a 40 Kg/m² (CUSCHIERI *et al.*, 2020).

As comorbidades agravantes mais comuns da Covid-19 são: hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares e respiratórias. De modo que todas estão fortemente associadas à obesidade, além de influenciar dramaticamente na gravidade do quadro e mortalidade dos pacientes Covid-19 positivos (GOOSSENS *et al.*, 2020; RICHARDSON *et al.*, 2020).

Associação da obesidade e Covid-19

Há múltiplas conjecturas quanto aos principais mecanismos na correlação entre o aumento da morbimortalidade em obesos portadores da Covid-19. Uma delas é a transposição na célula hospedeira por intervenção da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2), a qual atua como um receptor. Os níveis de ECA 2 estão aumentados nos pacientes obesos, devido à maior expressão da enzima pelo tecido adiposo, o que aumenta a susceptibilidade à doença nessa fração populacional por elevar a resposta pró-inflamatória. Quando comparado, há maior produção enzimática pelo tecido adiposo em relação ao pulmão, escopo elementar da Covid-19 (BOLOURIAN, 2020).

Os outros potenciais mecanismos fisiopatológicos que podem deslindar essa forte associação incluem: o estado pró-inflamatório crônico, a resposta excessiva ao estresse oxidativo e o comprometimento da imunidade, comumente relatado nesses indivíduos. O papel das citocinas e a polarização de células Natural Killer são outros fatores que podem explicar essa associação entre a obesidade e a doença causada pelo SARS-CoV-2 (CACI, 2020).

Outra hipótese levantada está relacionada à via do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Essa via é responsável por integrar sinais de nutrientes e regular a iniciação da tradução de mRNAs, cruciais para a biossíntese de proteínas e lipídios. De fato, os vírus dependem da maquinaria de tradução da célula hospedeira e, tendo em vista que a obesidade e a supernutrição estimulam a hiperativação crônica da atividade da via mTOR em vários tecidos, o vírus seria capaz de explorar esse aparato translacional aprimorado para sua replicação de forma mais acelerada que o normal (BOLOURIA *et al.*, 2020).

A correlação entre obesidade e a Covid-19 não era clara no início desta pandemia. Entretanto, foram coletados vários relatórios de estudos com pacientes em diversos países através de publicações no *PubMed, bioRxiv, Web of Science* (RITTER *et al.*, 2020). Esses estudos demonstraram que a obesidade estava significativamente associada a uma mortalidade mais alta (HR (Hazard Ratio): 1,33 (1,19-1,49, $p < 0,001$)) em uma coorte de pacientes de 20,133 casos (RITTER, 2020). Essa observação é apoiada pelo Novo Estudo de York com 10.544 pacientes com Covid-19, demonstrando que pacientes com IMC de 30 a 40 Kg/m^2 tiveram um risco significativamente aumentado para hospitalização (HR: 4,26 (3,5 a 5,2, $p < 0,001$)) e progressão clínica (HR: 1,38 (1,03 a 1,85, $p = 0,029$) em comparação com os pacientes com IMC abaixo de 30 Kg/m^2 (RITTER *et al.*, 2020; PETRILLI *et al.*, 2020).

Complicações

Indivíduos obesos são mais propensos a desenvolver doenças que aumentam a morbimortalidade. Nesse contexto, quanto maior o número de comorbidades associadas, maior o risco para o desenvolvimento de complicações da Covid-19. Quando associada ao diabetes, por exemplo, a probabilidade de complicações é muito maior em virtude dos altos níveis de ECA 2 encontrados nas células beta pancreáticas, além daquelas em excesso no tecido adiposo. O mesmo mecanismo ocorre nas doenças cardiovasculares em que a mesma enzima é produzida pelas células do miocárdio (CUSCHIERI *et al.*, 2020).

Um estudo retrospectivo de coorte com 504 pacientes com Covid-19 foi realizado e publicado pela Revista Internacional de Obesidade. Constatou-se que, obesos entre 45 e 64 anos possuem risco relativo (RR), ou seja, a probabilidade de ocorrência de determinado desfecho, igual a 3 para a intubação traqueal em comparação aos indivíduos com IMC normal, na mesma idade e, os mais idosos possuem risco relativo de 2.1. Quando RR é acima de 1, fica claro que o risco é maior entre aqueles que foram expostos. Dessa forma, os dados refletem a ideia de que a população jovem também está suscetível às consequências graves da doença (NAKESHBANDI *et al.*, 2020).

Quando comparado o sexo, os homens obesos configuram uma taxa de mortalidade e entubação maior. Essa diferença pode ser advinda de variações anatômicas, ou seja, o sexo masculino possui mais gordura visceral, enquanto o sexo feminino apresenta mais gordura subcutânea. A gordura visceral induz o estado inflamatório, aumentando os níveis de proteína C reativa conforme a gordura subcutânea. De acordo com alguns estudos, pode ser considerada um fator protetor, minorando a mortalidade (NAKESHBANDI *et al.*, 2020).

Apesar da necessidade de mais estudos randomizados, a vitamina D parece estar envolvida com a modulação da resposta imune inata e adaptativa, aumentando a susceptibilidade às infecções, como a Covid-19, quando deficiente. Os pacientes obesos apresentam menores concentrações desta vitamina por conta do estilo de vida, comportamentos que culminam com menor exposição solar, menor consumo de alimentos ricos em vitamina D e menor produção hepática de 25-hidróxi-vitamina D por conta da esteatose hepática. Outrossim, é alta a prevalência de hiperparatireoidismo nesse grupo, o que aumenta ainda mais a carência (CUSCHIERI *et al.*, 2020).

Ademais, a obesidade amplia a pressão abdominal e a parede torácica restritiva, resultando em redução do volume expiratório forçado e da capacidade vital forçada, bem como redução da contratilidade do músculo diafragma. Isso pode causar disfunção pulmonar e subsequente dessaturação, repercutindo na entubação traqueal (NAKESHBANDI *et al.*, 2020).

Ora, um estudo demonstrou que além das complicações respiratórias da Covid-19, a obesidade também está associada a um agigantamento da probabilidade de óbitos não respiratórios. Pacientes obesos possuíam uma prevalência significativamente maior de insuficiência renal aguda, choque e superinfecção. Tal situação concretiza-se tendo em vista que, a inflamação crônica, que acompanha a obesidade, pode provocar em pacientes com Covid-19, o desencadeamento da cascata inflamatória que caracteriza insuficiência renal aguda e o choque. Estudos anteriores denotaram que a obesidade é um coeficiente de risco para o declínio da taxa de filtração glomerular, albuminúria, resultando no estabelecimento e progressão da doença renal, mediado pela inflamação. Da mesma

forma, o choque é observado em cerca de 6 % dos pacientes com Covid-19 e o estado inflamatório como protagonista, se torna evidente no papel relevante par o aparecimento desse cenário (ONDER *et al.*, 2020; FRYDRYCH *et al.*, 2018).

O mecanismo da obesidade é um fator complicador no que tange a entubação necessária em casos de Covid-19 grave. A adiposidade e a síndrome metabólica estão associadas ao risco aumentado de disfunção imunológica e pneumonia. Estudos demonstram que adultos obesos possuem quase duas vezes mais chances de demandar tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI) e maior risco de morte, quando comparados aqueles sem obesidade. Além disso, outros mecanismos possíveis incluem a desregulação da resposta imune quando a inflamação crônica e a disfunção endotelial vascular levam ao aumento de eventos trombóticos (DICKER *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; FRANK *et al.*, 2020).

Durante o período de isolamento (a quarentena), o IMC máximo foi associado com ínferos níveis de atividade física e qualidade da dieta, bem como a maiores taxas de compulsão alimentar. Os relatos acerca do declínio da saúde mental ocasionado pela crise da Covid-19 nada tem a ver com o aumento do IMC, ainda assim, indicam o aumento da ingestão alimentar e a redução da atividade física durante a pandemia. O colapso do vírus pode ter um efeito negativo desproporcionalmente vasto no comportamento em relação ao peso de adultos com IMC mais alto (ROBINSON *et al.*, 2020).

Outra consequência notável e tocante à pandemia deve-se ao adiamento de procedimentos bariátricos em pacientes obesos, pois por meio deste procedimento é possível proporcionar uma intervenção com melhores seguimentos e resultados para tais indivíduos. Devido a fisiopatologia progressiva da obesidade e de suas comorbidades frequentemente associadas, o atraso no início ou na continuidade do tratamento, representa um aumento no risco de morbimortalidade (SILVA *et al.*, 2020).

Mediante o exposto, a pandemia global tem um impacto negativo na saúde pública e a obesidade não se limita a ambientes de terapia intensiva. Na verdade, a necessidade de distanciamento e isolamento social durante o bloqueio pode exacerbar os sintomas depressivos. Além disso, o autoisolamento aumenta as barreiras para as pessoas obterem alimentos saudáveis e frescos, especialmente para as pessoas com menor nível socioeconômico. O período de autoisolamento também pode levar à piora do ritmo circadiano e mudanças nos hábitos alimentares (AZZOLINO *et al.*, 2020). Portanto, a obesidade causa doenças respiratórias graves em pacientes com Covid-19, incluindo a mecânica respiratória prejudicada, função fisiológica pulmonar restrita em decorrência do excesso de peso e reserva pulmonar insuficiente (DICKER *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; FRANK *et al.*, 2020).

Tratamento e recomendações

Alguns aspectos quanto ao tratamento de pessoas obesas com Covid-19 precisam ser pontuados. Primeiramente, é um importante salientar que não existem evidências sólidas de que os agentes antivirais existentes possuem eficácia contra o vírus SARS-CoV-2. Todavia, ensaios clínicos com alguns antivirais como a ribavirina, sofosbuvir e remdisivir, sugerem benefícios no

tratamento da Covid-19, mas tais resultados ainda são controversos (ZHU *et al.*, 2020). Desse modo, é importante pensar se as doses devem ser ajustadas em pacientes obesos e se é suficiente para controlar a replicação viral (ZHU *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). Lembrando que, a replicação possivelmente estará aumentada nestes pacientes. Quanto ao uso de corticosteroides, devido tal fármaco apresentar o aumento da glicemia como efeito colateral, é necessário um maior monitoramento do nível de glicose no sangue em tais indivíduos (ZHU *et al.*, 2020).

Ademais, um estudo acerca da resposta imunológica e evolução do vírus da influenza A no hospedeiro obeso demonstrou que as respostas desencadeadas pela vacina estavam, o que deixaria essa população mais vulnerável à infecção. Essa menor eficácia das vacinas neste grupo, se deve ao ciclo de vida viral alterado, aliado ao aumento da variedade viral junto à enfraquecida resposta imunológica. Há possibilidade de tal resposta em obesos também acontecer com as vacinas que estão sendo desenvolvidas para a Covid-19. Assim, recomenda-se uma dieta balanceada ou uma restrição calórica leve, exercício físico de leve a moderado para que haja uma melhora na modulação imunológica do paciente. Além de uma quarentena mais prolongada e rigorosa em virtude da eliminação e disseminação prolongada do vírus em pessoas obesas (ZHOU *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A partir do exposto, fica claro que pessoas obesas fazem parte do grupo vulnerável às complicações da Covid-19. É evidente que a dieta, exercícios físicos e demais mudanças no estilo de vida foram afetados pela pandemia da Covid-19, o que gerou consequências negativas não só para pacientes obesos, resultando em um aumento evidente da obesidade em outras pessoas.

Devido ao seu estado inflamatório basal, este grupo populacional necessita de atenção especial quanto à prevenção e o controle da infecção pelo SARS-CoV-2. Tais informações devem ser consideradas na elaboração de estratégias de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4ª ed. São Paulo, SP. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade, 2016.

ANDERSEN, J.; *et al*. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. Advances in nutrition. Bethesda, Md, v. 7, n. 1, p. 66-75, Jan. 2016.

AZZOLINO, D.; *et al*. Obesity and Covid-19. Frontiers in endocrinology, v. 11, p. e581356, Sept. 2020.

BOLOURIAN, A.; *et al*. Obesity and Covid-19: the mTOR pathway as a possible culprit. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, v. 21, p. e13084, June. 2020.

CACI, G.; *et al*. Covid-19 and Obesity: dangerous liaisons. Journal of clinical medicine, v. 9, n. 8, p. 2511, Aug. 2020.

CUSCHIERI, S.; *et al*. Obesity population at risk of Covid-19 complications. Global health, epidemiology and genomics, v. 5, n. 6, p. 1-6, Nov. 2020.

DICKER, D.; *et al*. Obesity and Covid-19: The two sides of the coin. obesity facts, v. 13, n. 4, p. 430-438, Oct. 2020.

FRANK, R.; *et al*. Obesity and the risk of intubation or death in patients with coronavirus disease 2019. Critical care medicine, v. 48, n. 11, p. 1097- 1101, Nov. 2020.

FRYDRYCH, L.; *et al*. Obesity and type 2 diabetes *mellitus* drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. Journal of leukocyte Biology, v. 104, n. 3, p. 525-534, Sept. 2018.

FUREDI, F.; How Fear Works: Culture of Fear in the Twenty-First Century. 1ª ed. London: Bloomsbury Continuum. 2018.

GOOSSENS, G.; *et al*. Obesity and Covid-19: a perspective from the european association for the study of obesity on immunological perturbations, therapeutic challenges, and opportunities in obesity. Obesity facts, v. 13, n. 4, p. 439-452, Aug. 2020.

HOBBES, Thomas. Leviatã. Matéria, forma e poder de um Estado eclesiástico e civil. Tradução de João Paulo Monteiro e Maria Beatriz Nizza da Silva. 3ª ed. São Paulo: Abril Cultural, 1983. Col. Os Pensadores.

HUANG, Y.; *et al.* Obesity in patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. Metabolism: clinical and experimental, v. 113: e154378, Dez. 2020.

KUMAR, V.; *et al.* Robbins patologia básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MICHALAKIS, K.; *et al.* SARS-CoV-2 infection and obesity: common inflammatory and metabolic aspects. Diabetes e metabolic syndrome, v. 14, n. 4, p. 469-471, July./Aug. 2020.

NAKESHBANDI, M.; *et al.* The impact of obesity on Covid-19 complications: a retrospective cohort study. International journal of obesity, v. 44, n. 9, p. 1832-1837, Sept. 2020.

ONDER, G.; *et al*. Nonrespiratory complications and obesity in patients dying with Covid-19 in Italy. Obesity, v. 29, n. 1, p. 20-23, Jan. 2020.

PETRILLI, C.; *et al*. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ Clinical research ed., v. 369:m1966, May. 2020.

RICHARDSON, S.; *et al*. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with Covid-19 in the New York City area. JAMA, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, May. 2020.

RITTER, A.; *et al*. Obesity and Covid-19: molecular mechanisms linking both pandemics. International journal of molecular Sciences, v. 21, n. 16, p. XX, Aug. 2020.

ROBINSON, E.; *et al*. Obesity, eating behavior and physical activity during Covid-19 lockdown: a study of UK adults. Appetite, v. 156, p. e104853, Jan. 2021.

SILVA, L.; *et al*. Recomendações do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica para o retorno às cirurgias bariátricas e metabólicas em regiões epidemiológicas flexibilizadas, no período de pandemia Covid-19. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 47, p. e20202640, abr. 2020.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em 20 de janeiro de 2021.

ZHOU, Y.; *et al*. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). Diabetes/metabolism research and reviews, v. 37, p. e3377, June. 2020.

ZHU, X.; *et al*. Covid-19 and obesity: epidemiology, pathogenesis and treatment. Diabetes, metabolic syndrome and obesity. Targets and therapy, v. 13, p. 4953-4959, Dec. 2020.

OBESIDADE COMO DESFECHO PARA O AGRAVAMENTO DA COVID-19

FILIAÇÃO

[1]Acadêmico de Medicina da Universidade Tiradentes, SE.
[2]Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
[3]Docente da Universidade Tiradentes, SE.

AUTORES

VITÓRIA DIAS DOS SANTOS[1]
LETICIA FERREIRA SANTOS BRITO[1]
LUCAS REIS OLIVEIRA[2]
BIANCA SANTOS MELO[1]
KATLHEN CRUZ SANTANA[2]
BRUNA PASSOS SANTOS[1]
YANE PASSOS DE OLIVEIRA[1]
MARIANA MORAES VIEIRA[1]
MARIA BEATRIZ MENESES MELO[1]
JOÃO VICTOR OLIVEIRA PRADO[2]
TÁSSIA VIRGÍNIA DE CARVALHO OLIVEIRA

Palavras-chave: *obesidade; Covid-19; complicações.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pelo índice de massa corporal ≥ 30 Kg/m² e é considerada uma síndrome, estando associada a um risco elevado de comorbidades. É caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo por todo o corpo, especificamente sob o depósito de triglicerídeos nos adipócitos de adultos. Estudos apontam para um componente genético relacionado à obesidade, atuante desde a infância (MANCINI, 2015).

A obesidade pode ser caracterizada como uma doença crescente e que pode estar associada a inúmeros outros fatores: orgânicos, genéticos, ambientais, culturais, alimentares e emocionais. Com isso, vê-se que a obesidade depende tanto de fatores genéticos como do fenótipo, ou seja, do estilo de vida do indivíduo. O tecido adiposo é a principal fonte de reserva energética do corpo humano, já que sua quantidade é alta devido a seu formato ser em triglicerídeos, enquanto as células hepáticas e o músculo esquelético armazenam energia em forma de glicogênio, mas seu depósito é menor. Além disso, temos outras funções elementares como proteção contra traumas mecânicos, preenchimento de tecidos, o que auxilia na determinação de alguns órgãos (MANCINI, 2015).

Existem duas classificações do tecido adiposo: unilocular e multilocular. O tecido adiposo unilocular varia entre branco e o amarelo, sua principal função é a de armazenamento energético, enquanto o tecido multilocular possui uma cor parda e é mais presente em recém-nascidos, pois sua principal função é manter o calor corporal (MANCINI, 2015).

Em adultos, a obesidade geralmente se deve ao aumento na quantidade de triglicerídeos depositados em cada adipócito unilocular, sem que haja aumento na quantidade de adipócitos. Essa alta taxa de triglicerídeos se dá, por exemplo, por causa das calorias de alimentos não gastas nas atividades físicas de pessoas, gerando um depósito destas nas células adiposas uniloculares. Pessoas obesas com excesso de gordura visceral estão mais propensas às doenças: articulares; hipertensão arterial; diabetes; aterosclerose; infarto do miocárdio e isquemia cerebral (ALBASHIR, 2020).

O tecido adiposo é considerado um órgão complexo por possuir inúmeras funções metabólicas e fisiológicas. Desse modo, o tecido adiposo visceral possui mais adipocinas, além de mobilizar mais ácidos graxos livres pela lipólise. Dentre as inúmeras funções das adipocinas, a de homeostase glicêmica, sensibilidade à insulina, imunidade e inflamação são as que necessitam de maior destaque. Visto que, na obesidade existe um desequilíbrio na produção de adipocinas pró e anti-inflamatórias, o que gera um estado crônico de inflamação predispondo o desenvolvimento de comorbidades. O conjunto de distúrbios metabólicos, no qual a base é a resistência insulínica e o acúmulo de gordura central, correspondem à síndrome metabólica (ALBASHIR, 2020).

Entende-se que, em pacientes obesos, existe a ocorrência de disfunção imune, maior predisposição às infecções e à mortalidade por sepse. Com isso, a resposta imune inata em pacientes com obesidade encontra-se alterada, culminando em um desbalanço na linha de defesa contra as infecções, culminando no aumento da resposta inflamatória e na ativação anormal dos linfócitos T. Importante mencionar que o aumento primário da resposta inflamatória, característico da obesidade, pode ser um fator contribuinte para o estado hiper inflamatório observado na Covid-19 grave (ALBASHIR, 2020).

Diante disso, a vulnerabilidade de pacientes obesos vai além do contágio, indivíduos nessa condição são mais difíceis de entubar, possuem menor resposta imunológica à vacinação e desafiam a equipe de saúde no quesito transporte e logística. Além disso, o SARS-CoV-2 pode usar o tecido adiposo como reservatório para afetar outras partes do corpo. Com isso, indivíduos obesos, especialmente aqueles com tecido adiposo visceral extenso, podem desenvolver uma resposta sistêmica explosiva e podem hospedar e armazenar uma carga viral expansiva, podendo desencadear a forma mais grave da doença (ALMEIDA *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica para aprofundar o conhecimento acerca da obesidade associada à Covid-19 e possibilitar o desenvolvimento de novos protocolos para essa e outras patologias virais.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa realizado no período de maio a setembro de 2020. A busca por referenciais teóricos nas bases de dados: *PubMed* e no livro “Tratado da Obesidade” do endocrinologista e escritor Marcio C. Mancini. Foram utilizados os descritores: obesity; Covid-19, resultando em 48 artigos.

Os critérios de inclusão foram: artigos que discutem estatisticamente a estimativa de complicações em pacientes com Covid-19 e as comorbidades mais frequentes como diabetes e doenças cardiovasculares, especialmente em indivíduos obesos. Outros requisitos de seleção foram

artigos produzidos no último ano, de língua inglesa, espanhola ou portuguesa, relatos de casos e estudos experimentais e uso de filtros. Os critérios de exclusão foram: outras temáticas, ensaios clínicos e revisões sistemáticas, artigos produzidos nos últimos cinco anos, de idiomas que não o inglês, espanhol e português.

Após aplicação dos critérios de viabilidade restaram 23 estudos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados acerca das complicações da Covid-19 em obesos foram apresentados em percentagem. Posteriormente, discutidos com base nas evidências de gravidade da Covid-19 e de comorbidades associadas, nestes indivíduos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Constatou-se que a obesidade é fator de risco para o agravamento da Covid-19, bem como o aumento na incidências de comorbidades como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e da vesícula biliar, osteoartrite e dislipidemias, em o "Tratado da Obesidade", do escritor Marcio C. Mancini, em estudos, a exemplo do proposto pela *National Health and Nutrition Examination Study* III (NHANES III), em que a obesidade foi associada ao aumento da prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença da vesícula biliar, doença arterial coronariana (DAC), hipertensão arterial (HA), osteoartrose (OA) e dislipidemia entre mais de 16 mil participantes (MANCINI, 2015).

Em resultados de outros estudos, dentre eles o *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE) e o *Swedish Obese Study* (SOS) que apontam para uma forte associação entre obesidade e a prevalência de doenças associadas e queixas de saúde física. Com isso, pôde-se identificar que a obesidade é a causa do maior agravamento da Covid-19 (CORNEJO-PAREJA *et al.*, 2020).

Estatísticas de outro países

Estudo clínico realizado em Wuhan, na China, com um grupo de vinte e quatro pacientes criticamente enfermos, dos quais treze eram obesos mostrou que 85% dos obesos necessitavam de ventilação mecânica e 62% evoluíram para óbito (ALBASHIR, 2020). Em um estudo realizado no *Third People's Hospital de Shenzhen*, na China, 383 pacientes internados com Covid-19 buscaram avaliar o risco para pneumonia grave. O resultado evidenciou que os pacientes com sobrepeso tinham um risco associado de 86%, enquanto os indivíduos obesos apresentaram 142% a mais de risco para desenvolver pneumonia grave em comparação com pacientes eutróficos (ALBASHIR, 2020).

Em estudo de coorte observacional prospectivo, realizado no Reino Unido com 16.749 pacientes hospitalizados com Covid-19 revelou que idosos, homens e obesos apresentam uma razão de risco (HR) de 1,37 para morte relacionada à obesidade. Em comparação com pacientes não obesos, a taxa de ventilação mecânica era de 64% e de 36% de óbitos (GARCIA *et al.*, 2020).

Em outro estudo de coorte retrospectivo e descritivo, do Complexo Hospitalar de Toledo com 49 pacientes consecutivos, internados por Covid-19 na enfermaria de clínica médica, não foi

possível definir a obesidade como um fator influenciador de necessidade de suplementação de oxigênio ou internação em unidade de terapia intensiva. Embora tenha demonstrado associação entre o diabetes e a admissão em unidade de terapia intensiva (PETROVA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se que é de suma importância investigar os mecanismos que contribuem para o maior grau de instabilidade no sistema imune da população obesa. É necessário que exista, especialmente no campo da saúde coletiva, o planejamento de ações e políticas públicas que norteiem as práticas clínicas, a fim de promover ações que minimizem a ocorrência e o agravamento dos fatores de risco para ambas as doenças.

Assim, a obesidade é considerada um forte fator de risco para o agravamento da Covid-19 que, por sua vez, desencadeia uma variedade de comorbidades que estão associadas ao aumento da morbimortalidade entre os pacientes acometidos. Sugere-se a realização de mais estudos e ensaios clínicos, a fim de apresentar maiores compreensões e possíveis intervenções terapêuticas voltadas à prevenção de complicações nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL BASHIR, A.A.D. Os impactos potenciais da obesidade na Covid-19. Clinical Medicine, v. 20, n. 2, p. e109-13, jul. 2020.

ALMEIDA C.A.N. de.; *et al.* Covid-19 e a obesidade na infância e adolescência: uma revisão clínica. Jornal de Pediatria, v. 96, n. XX, 546-58, out. 2020.

ALMEIDA, C.A.N. de.; *et al*. Covid-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. PubMed, v.1, n. 1, p. 1, Aug. 2020.

CORNEJO-PAREJA, I.M., *et al.* Doença de Coronavírus 2019 (Covid-19) e obesidade. Impacto da obesidade e suas principais comorbidades na evolução da doença. European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association, v. 28, n. 6, p. 799-815, Nov. 2020.

GARCIA, L.F.; *et al*. Relação entre obesidade, diabetes e admissão em UTI em pacientes com Covid-19. Medicina Clínica, v. 155, n. 7, p. 314-15, out. 2020.

MANCINI, MARCIO C. Tratado de obesidade. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 52

PETROVA, D.; *et al*. Obesidade como fator de risco na Covid-19: possíveis mecanismos e implicações. Atención Primaria, v. 52, p. 496-500, set. 2020.

AS IMPLICAÇÕES DA OBESIDADE NO SISTEMA IMUNOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade Integrada Tiradentes - FITS
[2]Professora titular, supervisora da etapa 4 e membro do Comitê de Ética da Faculdade Integrada Tiradentes – FITS.

AUTORES

FABIANO DOS SANTOS[1]
GEOVANI ANDRIEL ALVES MARTINIANO DA SILVA[1]
KAWANNY KENNEDY DE ARRUDA BATISTA[1]
LETICIA KELLY MELO SANTANA[1]
LÍVIA LEANDRO DE SOUZA PEREIRA[1]
MARIA EDUARDA OSÓRIO MARAFANTE[1]
MARIA EDUARDA TAVARES DE OLIVEIRA[1]
MARIA FERNANDA LUZ SILVA[1]
MILENA MARIA DA SILVA AGUIAR[1]
WESLLEY JONATHAN LOPES DA PENHA[1]
FABIANA OLIVEIRA DOS SANTOS GOMES[2]

Palavras-chave: *obesidade, imunologia, inflamação.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo desequilíbrio energético entre a quantidade de calorias consumidas e o gasto energético. Esse desequilíbrio leva ao excesso de gordura no corpo, que pode induzir complicações relacionadas às doenças metabólicas, cardiovascular, hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), diabetes *mellitus* tipo 2, osteoartrite, apneia, acidente vascular encefálico e alguns tipos de câncer (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al*., 2017). A etiologia da obesidade é multifatorial e está diretamente relacionada com determinantes individuais e sociais. De acordo com a Organização Mundial da Saúde – OMS, a obesidade em todo o mundo quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais, estavam com sobrepeso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos. Em 2019, 38 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesas (WHO, 2020). No Brasil, o percentual de adultos obesos mais do que dobrou em 17 anos, atingiu a marca de 12,2% entre 2002 e 2003, passando para 26,8%, em 2019 (IBGE, 2020).

A obesidade no Brasil tem um teor sociodemográfico e comportamental forte. Segundo Pinheiro *et al*., (2004), o novo perfil nutricional da população acompanha uma mudança demográfica, social e econômica. Essa mudança terá como consequência a facilidade do acesso à

alimentos com um valor calórico maior. Assim, elevando o número de pessoas acima do peso em determinados países, como o Brasil.

A patogênese da obesidade se dá através da interação de fatores complexos que envolvem genes, hormônios e ambiente. As mutações no receptor da melanocortina 4 (MC4R) representa cerca de 2 a 3% da obesidade pediátrica e do adulto (ECOG, 2021). Além desse, outros genes têm sido implicados na patogênese da obesidade, tais como o gene do receptor β-3 adrenérgico, gene do receptor γ2 ativado por proliferador de peroxissomo, cromossomo 10p e outros polimorfismos genéticos (KAILA; RAMAN, 2008).

O aspecto genético da obesidade pode ser analisado através de parâmetros neuroendócrinos. A manutenção dos genes pode interferir em mecanismos relacionados às vias eferentes, leptina e sinais nervosos e vias aferentes (sistema nervoso autônomo e insulina). Além disso, o metabolismo basal das células tem um papel importante no controle de lipídios no corpo e pode ser afetado através da predisposição genética. Dessa forma, o controle metabólico da concentração de lipídios pode ser deficiente (MARQUES-LOPES *et al*., 2004).

O hormônio orexígeno (grelina), conhecido por estimular o apetite e os hormônios anorexígenos (peptídeo YY, colecistoquinina) responsáveis por limitar a ingestão de alimentos, estão diretamente envolvidos na fisiopatologia da obesidade (KAILA; RAMAN, 2008).

O tecido adiposo, que se encontra em excesso na obesidade, desempenha papel importante na liberação de substâncias que atuam no hipotálamo e no sistema nervoso central (SNC). Além do controle do apetite, saciedade e balanço energético, a leptina tem um importante papel no sistema imunológico, prevenindo algumas doenças através de efeitos pró-inflamatórios. A leptina é importante em várias células do corpo como monócitos e macrófagos, colaborando com o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-6 e IL-12. Além disso, pode estimular a ativação, proliferação e migração de monócitos circulantes através de espécies reativas do oxigênio (SILVEIRA *et al*., 2009).

Além da leptina que atua no sistema imune, o excesso de gordura corporal faz com que a adiponectina, dentre outras proteínas, tenham maior fluxo na corrente sanguínea e atuem no sistema imune. Tais proteínas são importantes na regulação da expressão de citocinas inflamatórias. A adiponectina participa na regulação de IL-10 e IL-1, além de suprimir a formação de TNF-α e ter função anti-inflamatória que corrobora com a proteção contra possíveis doenças cardiovasculares (SILVEIRA *et al*., 2009).

Outro aspecto importante na regulação da obesidade são os determinantes sociais da saúde que englobam desde fatores socioeconômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais. Esses fatores corroboram com o surgimento da obesidade. Diante disso, a obesidade se apresenta como uma DCNT (doença crônica não-transmissível), dificultando o seu diagnóstico e tratamento (PINHEIRO *et al*., 2004).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa descritiva realizada no período de janeiro a fevereiro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados *Pubmed, Scielo e ScienceDirect.* Foram utilizados

os descritores: obesidade; sistema imunológico e inflamação. Desta busca foram encontrados 33 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2002 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão bibliográfica, 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 21 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a patogênese; riscos associados; alterações da resposta imune; infecções; implicação da obesidade; inflamação e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Patogênese

Há o conhecimento de que a obesidade e o sobrepeso são originados a partir de um desequilíbrio energético resultante da relação entre a excessiva ingestão de calorias e a desproporção quantitativa de atividade física. Não obstante, é válido pontuar mais fatores que contribuem para a condição de sobrepeso, dentre eles se encontram os aspectos genéticos, distúrbios clínicos como os da tireoide, a síndrome do ovário policístico e de Cushing (GRENHA *et al*., 2013).

Embora o ambiente em que o indivíduo se encontra inserido e seu estilo de vida carreguem grande parcela de responsabilidade na constituição do estado de obesidade, a influência dos fatores genéticos também requer relevante consideração. A complexa dinâmica entre a genética e a obesidade ainda não é totalmente esclarecida, mas pesquisas revelaram a existência de 100 sítios cromossômicos associados à mecanismos intrinsecamente relacionados com a obesidade. Isto é, o controle de fome e saciedade, sistemas metabólicos e até mesmo os mecanismos de armazenamento corporal presentes no encéfalo e intestino são abarcados por essa perspectiva (GLOSSMAN; PORTH, 2019).

A natureza sociocultural e econômica da pós-modernidade conduziu o sobrepeso e a obesidade à níveis epidêmicos nas populações mais suscetíveis ao consumo de alimentos obesogênicos. Estudos comprovam o aumento do índice de massa corporal (IMC) na atualidade quando comparado ao de décadas atrás, o que acontece devido a drástica mudança do padrão de vida. Assim, a utilização de eletrônicos e automóveis, o poder de persuasão da indústria alimentícia, o maior acesso à alimentos não orgânicos e, principalmente, a falta de educação nutricional são elementos que contribuem em maior parcela para a tendência de elevação do IMC no mundo moderno (GLOSSMAN; PORTH, 2019).

Além disso, também vale ser mencionada a relação, ainda complexa e pouco esclarecida, da obesidade e o viés psicológico. A ingestão alimentar em excesso e descontrolada estão constantemente relacionadas às tentativas de lidar com sentimento de ansiedade, estresse, medo e tédio. Assim, determinados subgrupos de pacientes acometidos por patologias como a síndrome do

comer noturno, transtorno de compulsão alimentar periódica e depressão se encontram na parcela obesa da população. Em suma, nota-se o caráter multifatorial da obesidade e sua diversidade de causas motivadoras, as quais perpassam desde os fatores genéticos, expresso pela vulnerabilidade biológica, até o próprio estilo de vida do indivíduo (BITTENCOURT *et al*., 2015).

Riscos associados

O conceito de risco está intimamente relacionado com o enquadramento social do indivíduo, nesse sentido é possível compreender que os fatores de risco da obesidade podem variar de acordo com idade, gênero, profissão e a condição socioeconômica. Fatores de risco são atributos ou exposições que levam a maior probabilidade de ocorrência de determinada doença, que nesse caso está relacionada com o excesso de peso (LOPES *et al.*, 2010).

A ausência de atividade física, aliada a uma má alimentação são fatores prioritários de risco para a obesidade e suas comorbidades. Um dos maiores riscos associados a condição do paciente obeso é o desenvolvimento de diabetes. Dessa forma, em adultos com peso normal ou baixo, a prevalência de diabetes é de mais ou menos 5,4%, já no grupo composto por pessoas com obesidade ela é mais que o dobro desse valor, chegando aproximadamente a 14% (FERREIRA *et al.*, 2019).

A obesidade pode afetar todas as faixas etárias e grupos socioeconômicos, sendo assim uma doença complexa e com graves dimensões sociais. Além do diabetes como risco associado, existe a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, osteoartrite, alguns tipos de câncer e doenças crônicas. Importante enfatizar que, com essas comorbidades participando do quadro do indivíduo, a morbidade é mais acentuada que a mortalidade, principalmente, em crianças e adolescentes que também apresentem danos em seu psicológico que podem prejudicar o desempenho escolar e seus relacionamentos interpessoais (FERREIRA *et al.*, 2019, 2019).

Os casos de obesidade em adolescentes e infantes teve um crescente aumento na prevalência de forma mundial e, por isso, tornando-a um dos problemas nutricionais mais significativos da atualidade. Nesse contexto, até mesmo países desenvolvidos ou em desenvolvimento estão tratando essa condição com maior atenção, já que os riscos associados já mencionados podem ser fatais ou colocar diversos indivíduos em situação de saúde vulnerável por tempo indeterminado. É preciso compreender que, como a obesidade tem afetado cada vez mais a população em fase de vida jovem, ela pode prejudicar desde muito cedo adolescentes ou infantes e causar o aparecimento de doenças crônicas que podem acompanhá-los por toda a vida (LOPES *et al.*, 2010).

Alterações da resposta imune

O tecido adiposo produz proteínas importantes relacionadas ao sistema imune. Proteínas como adipocinas (IL-6, TNF-α), leptina (pró-inflamatórias) e adiponectina têm suas concentrações alteradas na obesidade, além de apresentarem correlação com respostas imunes. A adiponectina se apresenta em baixa concentração plasmática em pacientes obesos por uma possível reação de citotoxicidade das células NK, além da produção de citocinas. Entretanto, a produção de interleucinas e TNF se encontra aumentada. Já a adipsina, que se apresenta em alta concentração

em obesos, tem papel importante no sistema complemento, mais especificamente no fator de complemento D que está relacionada com a via alternativa do sistema complemento (GRENHA *et al.*, 2013).

A leptina é importante na regulação da resposta imune ao mediar efeitos pleiotrópicos da função dos linfócitos. Além disso, a leptina tem papel fundamental na expressão de linfócitos T CD4 e CD8, atuando de forma direta nos seus marcadores e na formação de citocinas pró-inflamatórias. Vale salientar que, a leptina atua na apoptose dos macrófagos e na regulação da imunocompetência induzida por jejum prolongado. Além de mediar a expressão de macrófagos e linfócitos, a leptina participa também na diferenciação e proliferação de células natural *killers*, através da produção de IL-2 que, por sua vez, atua na formação de células T citotóxicas e estimula a atividade das células NK. Entretanto, a leptina também tem papel na formação de interferon y, TGF-ß, auxilia na resposta do Th-1 (T helper 1) e diminui a resposta do Th-2 (T helper 2) que, consequentemente, afetará a produção de interleucinas inflamatórias como IL 4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (GRENHA *et al.*, 2013).

Obesidade e infecções

Vale ressaltar o fato de que não é de hoje que estudos comprovam a suscetibilidade da população obesa para o desenvolvimento de infecções, sobretudo as respiratórias, inclusive nas formas com maior severidades (GRENHA *et al.*, 2013).

Na contemporaneidade com a pandemia da Covid-19, a obesidade continua em sua posição como um dos fatores de risco não apenas para a infecção pelo SARS-CoV 2, mas também para diversas outras comorbidades. Isso se deve ao estado inflamatório motivado pela obesidade, ou seja, a hipertrofia do tecido adiposo causa um aumento de citocinas pró-inflamatórias, bem como a inibição da secreção de adipocinas anti-inflamatórias. Assim, as alterações na defesa inata e adquirida do indivíduo provoca um estado de vulnerabilidade, o qual favorece o aumento da severidade da infecção (CARNEIRO; DALL'IGNA, 2020).

Implicações da obesidade durante a gravidez

O aumento da obesidade durante as duas últimas décadas desencadeou um elevado percentual de mulheres obesas durante o período reprodutivo. Para mais, é válido mencionar o fato de que a obesidade em sua posição de patologia seja categorizada como fator de risco e agravante para diversas outras condições maléficas à saúde humana. No entanto, o sobrepeso e a obesidade atrelada ao período gestacional, promovem um estado de risco não apenas materno, mas também fetal. Inclusive, a incidência de obesidade, DM 2 e doenças cardiovasculares se tornam elevadas em filhos nascidos de mães obesas (NOGUEIRA; CARREIRO, 2013).

Estudos apontam que, durante a gravidez, o nível circulante de células dendríticas, macrófagos e células NK são diminuídos e direcionados à placenta para garantir a proteção do feto. Outra célula do sistema imunológico que sofre alteração durante o período gestacional é a célula T. Ela é suprimida não apenas pelos altos níveis de IL-10 e progesterona, mas também pela produção

suprimida de IFN-y e TNT-α. Tal fato pode ser justificado em decorrência de gestantes em estado de obesidade são mais propensas às infecções (GRENHA *et al.*, 2013).

Além das células imunológicas, o hormônio leptina também sofre influência da gestação. Os níveis séricos de leptina são maiores em mulheres grávidas quando comparado às mulheres não grávidas. Dados da literatura demonstram que o aumento da leptina no início da gravidez ocorre antes do aumento substancial de peso. Esses dados indicam que outros fatores, além da adiposidade, participariam do controle dos níveis de leptina (CASTRO *et al.*, 2004).

Nas últimas décadas, várias pesquisas mostraram a relação dos marcadores inflamatórios, glutationa e a proteína C reativa (PCR) com a gestação. Os autores sugerem que esses marcados desempenham papel primordial na resposta inflamatória exacerbada. Segundo Cabral *et al*., (2020), há nítida correlação entre os níveis da PCR com o aumento da gravidade da pré-eclâmpsia. Desse modo, é de extrema importância pontuar que tanto o estado de gravidez como o de obesidade são capazes de promover alterações no funcionamento do sistema imunológico, atribuindo a essa parcela uma maior fragilidade em relação às defesas inata e adquirida. Assim, há um maior risco materno e fetal de morbimortalidade, acarretando constituição anormal risco à criança, além da predisposição para a própria obesidade.

Inflamação

Primordialmente, o tecido adiposo era considerado uma estrutura corporal cuja sua função se limitava apenas a sustentação e preenchimento dos espaços corporais. No entanto, com a descoberta da secreção de moléculas denominadas adipocinas, o tecido adiposo passou a ser considerado um órgão endócrino e imunológico envolvido em diversos processos fisiológicos, visto que, várias dessas adipocinas secretadas possuem atuação tanto local quanto sistêmica (KARCZEWSKI *et al*., 2018).

Neste sentido, estudos apontam que a secreção de adipocinas, sobretudo pró-inflamatórias, mantêm uma relação de causa e consequência com o desenvolvimento da obesidade e de suas complicações. O diabetes *mellitus* 2, a resistência à insulina e a doença hepática não alcoólica são complicações comumente presentes na obesidade que parecem apresentar relação direta com adipocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo, como uma resposta inflamatória desencadeada por fatores estressores ainda não totalmente esclarecidos (KARCZEWSKI *et al*., 2018).

Como mencionado anteriormente, as adipocinas são proteínas secretadas pelo tecido adiposo branco, tanto visceral quanto subcutâneo, possuindo diversas ações que regulam respostas metabólicas e imunológicas. Dentre as adipocinas secretadas pelo tecido, as citocinas são as responsáveis pela resposta imunológica, como a TNF-α, IL-6, MCP-1, apelina, adiponectina dentre outras. Nesta perspectiva, as alterações plasmáticas dessas citocinas e de marcadores inflamatórios nos indivíduos obesos, apontam para uma existência de um estado inflamatório crônico que se relaciona com a obesidade e suas comorbidades (MELLO, 2015).

Muitas dessas adipocinas exercem efeitos diretos sobre a resistência insulínica, a captação e o armazenamento de ácidos graxos livres e de glicose, dentre outros processos fisiopatológicos

relacionados com a obesidade. A IL-6, é uma citocina produzida tanto no tecido adiposo quanto em outras regiões e parece ter uma participação importante na fisiopatologia da obesidade, quando ocorre elevação dos seus níveis plasmáticos. Isto porque, além de ser capaz de desencadear uma resposta sistêmica pelo fato de diferentes órgãos apresentarem receptores IL-6, ela parece ser capaz de atuar na regulação do apetite e do balanço energético. Pelo motivo de que regiões do hipotálamo, que controlam essa área, também apresentem receptores IL-6. Além disso, sua alta concentração no sangue é capaz de aumentar a resistência à insulina, estimular os hepáticos na produção de PCR e inibir a expressão da adiponectina. Na obesidade, também é observada uma redução plasmática da adipocina, uma citocina produzida pelo tecido adiposo com ação anti-inflamatória e que influencia positivamente no balanço energético pela elevação dos níveis de IL-6 e do TNF-α (ELLULU *et al.*, 2017).

Embora o estímulo inicial que desencadeia a resposta inflamatória por meio da secreção de citocinas pelo tecido adiposo branco não seja totalmente esclarecido, uma forte hipótese aponta para um estresse do tecido, ocasionado pelo desequilíbrio positivo energético decorrente da obesidade. Isto porque, como forma de recuperação da homeostase metabólica em resposta à obesidade, os adipócitos passam a sofrer um processo de hipertrofia (crescimento) e hiperplasia (multiplicação). No entanto, acredita-se que esses processos adaptativos possam levar o tecido adiposo a uma situação de estresse mecânico e hipóxia, desencadeados por uma situação de hipoperfusão e maior consumo de oxigênio, levando à morte de diversas células adipócitas. Em resposta a esses fatores, ocorrerá a secreção das adipocinas pró-inflamatórias, levando a um aumento na quantidade de macrófagos no tecido, tanto pela multiplicação dos macrófagos residentes quanto pelo recrutamento de macrófagos sanguíneos (KARCZEWSKI *et al.*, 2018).

Tratamento

O tratamento para obesidade deve ser realizado em função da melhora na qualidade de vida e saúde do indivíduo acometido, proporcionado pela perda de peso de forma adequada e duradoura, possibilitando um desempenho mais satisfatório nas atividades de rotina e diminuição dos fatores de risco associados. É importante enfatizar que o tratamento deve ser estimulado em qualquer fase da vida, pois esse problema está associado a um grande aumento da morbimortalidade mundial e a outras doenças crônico-degenerativas (ZILBERSTEIN *et al*., 2002).

Atualmente se tem alcançado avanços significativos nos tratamentos contra a obesidade, em especial na parte de intervenções focadas nas mudanças de estilo de vida, que continuam sendo o principal foco de combate. É notável que o aumento de atividades físicas e a adoção de uma dieta saudável compõem o aspecto fundamental para a perda e manutenção de peso adequado dos indivíduos acometidos. As terapias cognitivo comportamentais, aplicadas tanto em adultos quanto em adolescentes, mostram bons resultados como forma de tratamento, principalmente, em relação à diminuição das comorbidades que estão associadas ao excesso de peso (BIANCHINI *et al.*, 2012).

Diversos estudos realizados no mundo buscam comprovar a relação entre a prática de atividade física e a composição de uma dieta balanceada na melhora de perfil lipídico e glicêmico dos indivíduos. Nesse contexto, é evidenciado que uma dieta balanceada proporciona benefícios

diretos à saúde por promover uma queda significativa nos níveis de triglicerídeos, glicêmicos e de LDL nos obesos. Sabendo disso, também é importante adicionar que a adoção de uma dieta saudável é essencial para o controle de doenças cardiovasculares e outras comorbidades que estão relacionadas à obesidade (BIANCHINI *et al.*, 2012).

O tratamento farmacológico deve ser proposto para pacientes obesos que não conseguem sucesso apenas com abordagens comportamentais, ademais, precisa estar sempre associado à adesão de dieta equilibrada e a prática de exercícios físicos. Sabendo disso, é importante mencionar que muitos medicamentos utilizados como forma de tratamento foram retirados do mercado, como anfetamina, rimonabanto e os derivados da fenfluramina. Tal ocorrência se deve às relações de risco e benefício desfavoráveis apresentadas após o uso desses remédios, na maioria dos casos, o peso perdido com os inibidores de apetite é revertido com a interrupção da medicação. A obesidade, como sendo uma condição crônica, faz com que o peso diminuído anteriormente seja ganho com a pausa do fármaco, sendo assim, torna-se extremamente provável que os pacientes que aderem a esse tratamento tomem os medicamentos por muito tempo (PAUMGARTTEN, 2011).

Analisando o caso dos pacientes que são acometidos pela obesidade mórbida, geralmente é necessário o tratamento cirúrgico associado. Importante adicionar que, essa forma de tratamento não pode ser realizada como uma abordagem cosmética e não envolve a remoção de tecido adiposo. A redução do tamanho do reservatório gástrico é um dos princípios da cirurgia bariátrica, aliado ou não à procedimentos de indução da má absorção. Os procedimentos cirúrgicos têm como resultado, na maioria dos pacientes, a mudança dos hábitos alimentares, já que a ingestão maciça é reduzida. O Painel da Conferência de Desenvolvimento de Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, em 1991, criou os critérios para indicação do tratamento cirúrgico, isso inclui os indivíduos com IMC > 40 e pacientes com IMC > 35 que possuem comorbidades cardiopulmonares em estado grave (ZILBERSTEIN *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

Nota-se que a obesidade é uma doença multifatorial, na qual diversos aspectos participam de sua fisiopatologia, incluindo fatores imunológicos e endócrinos. A desregulação da homeostase metabólica, a qual pode ser responsável pelo desenvolvimento da obesidade, mantém uma relação tanto de causa quanto de consequência com a elevação de adipocinas pró-inflamatórias observadas nos pacientes obesos.

Além disso, a literatura aponta que esse estado de inflamação crônica está envolvido no desenvolvimento de outras comorbidades associadas à obesidade como a doença hepática não-alcoólica, resistência insulina e diabetes *mellitus* tipo 2. Portanto, o entendimento acerca desses fatores é um importante caminho para melhor compreensão da doença, bem como elaborar tratamentos eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIANCHINI, J.; *et al.* Tratamento da obesidade: revisão de artigos sobre intervenções multiprofissionais no contexto brasileiro. Arq Ciênc Saúde Paraná, v. 1. n. 5.790, p. 9-15, abr./jun. 2012.

BITTENCOURT, K.; *et al*. Revisão da literatura: obesidade, alimentação e estresse. Rio Grande do Sul, v. 1, n. 1, p. 1-10, out. 2015.

CARNEIRO, A.; DALL`ÍGNA, D. Obesidade como fator de risco para o agravamento da Covid-19: uma breve revisão de literatura. Obesidade e imunologia, Santa Catarina, v. 32, n. 3, p. 12-18, dez. 2020.

DUBERN, B. Mutações MC4R e MC3R. ECOG, 2015. Disponível em: https://ebook.ecog-obesity.eu/pt/clinicas-problemas-saude/mutacoes-mc4r-mc3r/. Acesso em: 25 de janeiro. 2021.

ELLULU, M.S.; *et al.* Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Archives Of Medical Science, v. 4, p. 851-863, Mar. 2017.

FERREIRA, A.P. de S.; *et al.* Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev. bras. epidemiol, São Paulo, v. 22, n. 328.159, p. 1-14, 2019.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P.; *et al.* Obesity. Nature Reviews Disease Primers, v. 3, n. 1, p. 1-18, 15 jun. 2017.

GLOSSMAN, S.; PORTH, C. Porth: fisiopatologia. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. p. 1272-1277

GRENHA, A.; *et al*. Obesidade e imunodepressão: fatos e números. Obesidade e imunologia, Portugal, v. 27, n. 5, p. 192-201, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019. Atenção Primária foi bem avaliada. 2020. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019. Acesso em: 18 fev. 2021

KAILA, B.; RAMAN, M. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. Canadian Journal Of Gastroenterology, v. 22, n. 1, p. 61-68, 2008.

KARCZEWSKI, J.; *et al*. Obesity and inflammation. European Cytokine Network, v. 29, n. 3, p. 83-94, Sept. 2018.

LOPES, P.C.S.; *et al.* Fatores de risco associados à obesidade e sobrepeso em crianças em idade escolar. Rev. bras. Enferm, Brasília, v. 63, n. 1, p. 73-78, fev. 2010.

MARQUES-LOPES, I.; *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. Rev Nutr, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, set. 2004.

MELLO, E. Behavior of adipokines after a year follow-up in the obesity outpatient clinic for children and adolescents. Nutricion Hospitalaria, v.32, n. 1548, p. 1554-1559, Oct. 2015.

NOGUEIRA, A.; CARREIRO, M. Obesidade e gravidez. Revista Médica de Minas Gerais, Minas Gerais, v. 23, n. 1, p. 86-95, Mar. 2013.

PAUMGARTTEN, F.J.R. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 404, mar. 2011.

PINHEIRO, A.R. de O.; Uma abordagem epidemiológica da obesidade. Rev. Nutr, Campinas, v. 17, n. 4, p. 523-533, dez. 2004.

SILVEIRA, M.R., *et al.* Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano, v. 11, n. 4, p. 466-472. Jan. 2009.

ZILBERSTEIN, B.; *et al*. O papel da cirurgia no tratamento da obesidade. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 258-264, abr. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity, 10 fev. 2020. Disponível em: https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity. Acesso em: 18 de fevereiro 2021.

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA OBESIDADE

FILIAÇÃO

[1]Acadêmicos do Curso de Medicina da FAMINAS -BH.
[2]Acadêmica do Curso de Medicina da UNIFENAS Campus Alfenas.

AUTORES

PATRICIA PIMENTA NUNES[1]
GUSTAVO HENRIQUE SILVA SIDRIM[1]
LAIANE CRISTINA DE CAMARGOS SILVA[1]
HELLEN LOUIZE PACHECO DI FIRMO[1]
LUIZA LACERDA LIMA[1]
LARA CAMPOS MARTINS[1]
LUIZA FERNANDES RIOS[1]
BEATRIZ CAMPOS GARCIA[2]
GIOVANA CAMPOS GARCIA[1]
CECILIA MIRANDA GONÇALVES[1]
GABRIELLA BRETAS ALVES[1]
NAYLA FERNANDA DE OLIVEIRA TANUS[1]

Palavras-chave: *obesidade; genética; diagnóstico.*

INTRODUÇÃO

Obesidade é um distúrbio que envolve o excesso de gordura corporal, aumentando o risco de problemas de saúde como: diabetes, hipertensão arterial e doenças cardíacas. Essa condição se apresenta por desequilíbrio entre as calorias diárias necessárias e a quantidade de calorias ingerida, que sempre ultrapassa a necessidade do corpo, causado por alterações no apetite e no gasto energético. Logo, há ações hormonais, metabolismo individual e diversas variáveis que determinam esse controle (REUTER *et al.*, 2016).

Esse disturbio é pauta de saúde pública mundial e no Brasil, em dezembro de 2020, a obesidade e outras três doenças endócrinas nutricionais e metabólicas compunham um total de 1.632.367,06 pacientes por valor total de mobidade por região, segundo lista morbidade Ccódigo Internacional de Doença - CID-10 (BRASIL, 2020).

Existem classes de fatores que levam a essa condição. O primeiro a ser analisado são os fatores ambientais, os quais se relacionam com estilo de vida, prática de atividade física (correspondendo a variável mais importante, pois representa 20% a 30% do gasto energético total), alimentação balanceada e renda socioeconômica, pois é um distúrbio com a maior taxa deaumento em classes baixas e menor nível de escolaridade. Além disso, podemos analisar o fato de que os individuos, mesmo que submetidos a uma mesma quantidade de ingestão calórica, não apresentam

ganho de peso de forma semelhante. Demonstrando assim, que há influência de fatores genéticos (ABESO, 2016). Dessa forma o objetivo deste estudo foi o de analisar a correlação entre genes e a obesidade. Além de citar os critérios diagnósticos e a regulação envolvidas no balanço energético.

MÉTODO

A revisão de literatura apresentada neste trabalho é de caráter qualitativo por meio de pesquisas em sites governamentais, teses, diretrizes e nas bases de dados: *Scielo, Google* acadêmico, P*ubMed e* BVS. Foram utilizados os descritores: obesidade; fatores genéticos. Nessa busca foram encontrados 208 artigos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, entre artigos periódicos médicos e ambientais nacionais e internacionais que mais se aproximavam das temáticas: relação entre genética e a obesidade, estudos do tipo revisão e teses, disponibilizados na íntegra, com assunto principal sendo a obesidade. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados e discutidos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: diagnóstico de obesidade, fisiopatologia desse distúrbio e influência genética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

Para o diagnóstico de obesidade é necessário considerar o índice de massa corporal (IMC), as medidas antropométricas, o sexo e em crianças, a data de nascimento. De acordo com asdiretrizes brasileiras, as recomendações para critérios diagnósticos com grau forte de evidências são: o ponto de corte de obesidade é a partir do IMC > 30 Kg/m² (IMC: Peso/altura²) e em asiáticos > 27,5 kg/m². Deve-se associar com as medidas antropométricas como a circunferência abdominal ≥ maior ou igual 90 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres. Pode-se utilizar, também, outros critérios como: a relação da cintura e estatura, onde a circunferência da cintura revela que, quanto maior a medida da circunferência abdominal, além do valor da metade da altura, maior será o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Para síndrome metabólica, além do valor da circunferência abdominal se faz necessário analisar 4 critérios: pressão arterial, HDL, triglicerídeos e glicemia, sendo que o paciente deverá ter pelo menos dois critérios alterados (ABESO, 2016).

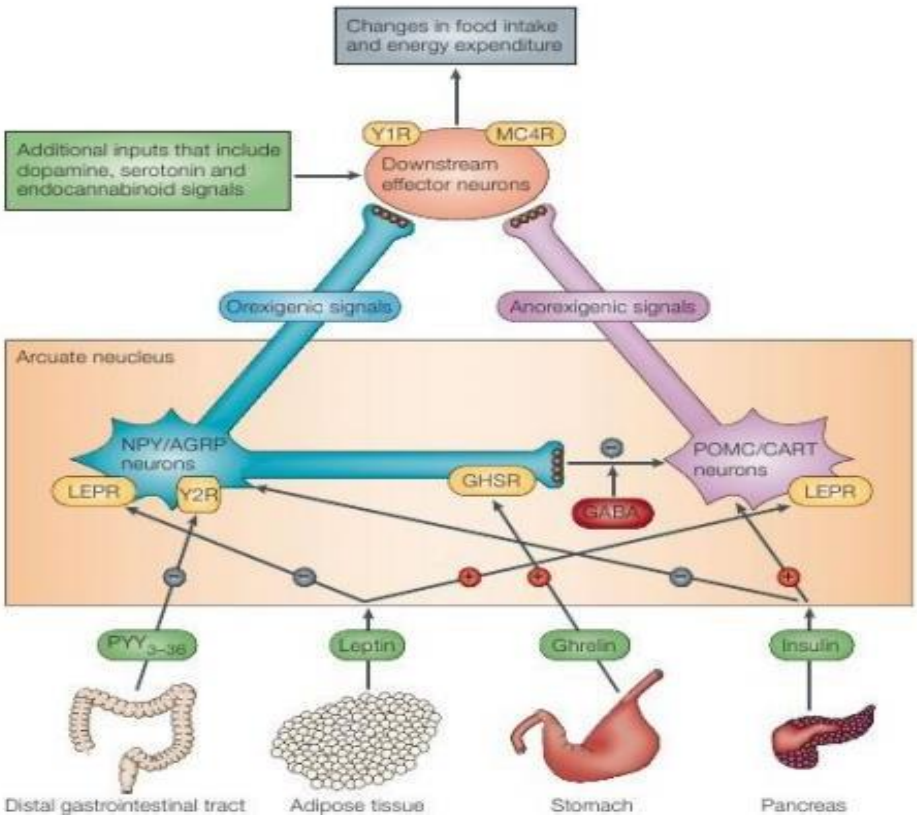
Quando se analisa o IMC e este for menor que 18,5 Kg/m² é sugestivo que o indivíduo esteja abaixo do peso; entre 18,5 Kg/m² e 24,9 Kg/m² indica peso esperado; de 25 Kg/m² a 29,9 Kg/m² caracteriza sobrepeso, entre 30 Kg/m² e 34,9 Kg/m² configura-se obesidade grau I; de 35 Kg/m² a 39,9 Kg/m² significa obesidade grau II e mais do que 40 Kg/m² é obesidade grau III. Porém, como

já citado o IMC isolado não consegue distinguir a distribuição de gordura e massa magra, mas durante a avaliação inicial ele pode ser sim utilizado como critério isolado (ABESO, 2016).

Regulação fisiologica do balanço energético

Como já mencionado, a obesidade é um distúrbio decorrente do balanço energético. Dessa forma, é preciso entender os componentes envolvidos nessa regulação. Inicialmente ocorre a ativação dos neurônios produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada a agouti (AGRP) que promovem a ingestão alimentar. O contrário ocorre quando há ativação dos neurônios produtores de pro-piomelanocortina (POMC) a partir da modificação traducional, gerando o hormônio melanócito estimulante alfa. Temos a regulação pela leptina através do receptor(LEPR), inibindo aqueles neurônios NPY/AGRP e estimulando POMC fazendo com que o indivíduo diminua a ingestão alimentar. Há também a grelina que estimula os neurônios NPY/AGRP. Temos regulação ainda pela insulina, pelo peptídeo YY3-36 levando a inibição dos neurônios NPY/AGRP. Tanto os sinais expressados pelo NPY/AGRP quanto pela POMC são enviados para os neurônios efetores de segunda ordem, que sofrem regulação da dopamina, serotonina, dentre outros (SANTOS, 2014; BELL *et al.*, 2005). A Figura descreve esta via de regulação.

Figura 1. Regulação fisiológica do balanço energético.



Fonte: Santos (2014).

Leptina

O principal hormônio envolvido na obesidade é a leptina, sendo um dos primeiros hormônios sintetizados durante o desenvolvimento embriológico pela placenta. Esse hormônio quando aumentado leva à hiperfagia e quando diminuído leva à perda do apetite. Situações adrenérgicas, uso de fumo diminuem esse hormônio. A leptina é capaz de inibir o apetite a partir da influência na diminuição de expressão do neuropeptideo Y. A ligação leptina- receptor é importante para indicar se há importância no aumento das reservas energéticas no tecido adiposo. Paralelamente, apesar dessa influência, foi demonstrado que alguns indivíduos considerados obesos apresentam maiores índices de leptina do que pessoas com IMC dentro da faixa esperada. Fato explicado pela deficiência do receptor - denominado resistência à leptina, em que há produção e a não ligação com o receptor, podendo ser expressado como a falta do hormônio (RIBEIRO *et al.*, 2015; ROMERO; ZANESCO, 2006). Foram relatados na literatura alguns genes e a deficiência apresentada por sua desregulação, listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Genes envolvidos no balanço energético e sua deficiência.

Gene	Local	Receptor	Deficiência
LEP	7q32.1	Leptina	Deficiência de leptina, hipogonadismo, leptinaausente ou baixa, obesidade extrema
LEPR	1p31.3	Receptor daleptina	Deficiência do receptor de leptina, hipogonadismo, leptina normal ou elevada, obesidade extrema
POMC	2q23.3	Pró-opio- melanocortina	Indivíduos afetados obesos graves com deficiência de ACTH, cabelosruivos, hipopigmentação, insuficiência adrenal
PCSK1	5q15	Pró-hormônioconvertase 1	Processa pró-peptídeos incluindo POMC, com obesidade grave e deficiência de ACTH e pró- insulina (diabetes), no 1º ano de vida, imunodeficiência
MC4R	18q21.32	Receptor de melanocortina tipo 4	Defeito no receptor de melanocortina, hiperinsulinemia, alta estatura
SIM1	Homólogo da Drosophilasingle minded		Fator de transcrição necessário para o desenvolvimento hipotalâmico
CARTPT	Pró-peptídio do CART		Processamento do CART com alteração de função

Fonte: ABESO (2016).

Existem diversos estudos que visam encontrar outros genes ligados à obesidade, dentre eles destaca-se o realizado com 406 crianças e adolescentes, em que demonstrou uma correlação superior a 57,4% entre o IMC e o polimorfismo rs9939609 no genótipo de risco para tal condição (REUTER *et al.*, 2015).

Ao analisar a influência genética, explica-se a obesidade precoce na infância, ou seja àquelas que ainda não tiveram influência do meio de forma crônica, estando relacionado à hereditariedade da doença. O carater hereditário para o fenótipo da obesidade é estimado entre 40% a 70%, embora a influência genética seja importante, há chances da prole não seguir as características dos pais. Uma vez que, quando não se tem genitores obesos o risco é de 9%, quando um dos pais é, o risco de 50% e quando ambos são obsesos, o risco chega a 80% (ABESO, 2016; MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

CONCLUSÃO

Estudos referentes a genética e a obesidade são cada vez mais presentes na medicina devido aos benefícios que tal descoberta pode acarretar, como um tratamento específico para obesos, a prevenção da obesidade e, consequentemente, das doenças comorbidades associadas como o diabetes, o infarto, entre outros agravos. Fica evidende que há influência genética na ocorrência da obesidade, além dos fatores externos como a alimentação e hábitos de vida. Os critérios para diagnóstico desse distúrbio são clínicos e simples, sendo possível agir precocemente, evitando possíveis complicações à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 4ª ed. São Paulo, 2016. Disponível em: https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf. Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

BELL, C.; *et al*. The genetics of human obesity. Nat Rev Genet, v. 6, n. 3, p. 221-234, Marc. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Morbidade hospitalar do SUS por local de internação. Brasil, 2020. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def. Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

MARQUES-LOPES, I.; *et al*. Aspectos genéticos da obesidade. Rev. Nutr. v. 17, n. 3, p. 327-338, jul./set. 2004.

REUTER, C.P.; *et al.* Association between overweight and obesity in school children with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. Jornal de Pediatria, v. 92, n. 5, p. 493, Oct. 2016.

RIBEIRO, A.M.; *et al.* Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? Rev. Paul. Pediatr, v. 33, n. 3, p. 340-348, jun. 2015.

ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. Rev. Nutr, v. 19, n. 1, p. 85-91, fev. 2006.

SANTOS, M.F.M. Estudos genéticos de síndromes relacionadas à obesidade. Tese de Doutorado em Biologia/genética, São Paulo: Universidade de São Paulo, 2014.

Índice Remissivo*

Adolescente; criança; desenvolvimento infantil, hipotireoidismo p. 200-208

Agenesia; panhipopituarismo; reposição hormonal; adenohipófise p. 310-320

Agravamento; diabetes mellitus; retinopatia diabética p. 143- 155

Anticorpos; transfusão; aloimunização p. 454-458

Autoimune; manifestações orais; boca p. 303-309

Câncer de tireoide; carcinoma papilífero p. 438-446

Câncer; imunoterapia; efeitos adversos; endocrinologia p. 423-437

Cetoacidose diabética; diabetes mellitus; diagnóstico p. 115- 127

Criança; adolescente; diabetes mellitus; prevalência p. 55-61

Criança; diabetes mellitus tipo I; neuropatia diabética p. 62-69

Criança; vitamina D; anemia falciforme p. 366-372

Diabetes autoimune latente em adultos; diabetes mellitus tipo I; diabetes mellitus tipo 2 p. 79-89

Diabetes melittus, interdisciplinaridade, educação em saúde p. 156-161

Diabetes mellitus tipo I, autoanticorpos, glicemia de jejum, linfócitos T p. 22-29

Diabetes mellitus tipo I; biomarcadores; tireoidite autoimune p. 45-54

Diabetes mellitus tipo I; doenças autoimunes; dieta p. 30-37

Diabetes mellitus tipo I; epidemiologia; comorbidades p. 90-104

Diabetes mellitus tipo II; exercício físico p. 167-178

Diabetes mellitus; complicações do diabetes; Covid-19 p. 128-137

Diabetes mellitus; coronavirus; infecções por coronavirus p. 138-142

Diabetes mellitus; crianças; adolescentes; consequências; causas p. 70-78

Diabetes; epidemiologia; semiologia p. 179-183

Diabetes; fisiopatologia; atividade física p. 162-166

Doença autoimune; diabetes mellitus tipo I; insulinoterapia p. 1-14

Doença celíaca; antígenos HLA; diabetes mellitus tipo I p. 38-44

Doença celíaca; endócrino; autoimune p. 298-302

Doença de Addison; insuficiência adrenal primária; adrenalite autoimune p. 289-297

Doença de graves; hipertireoidismo; tireotoxicose p. 215-222

Doença de Graves; hipertireoidismo;doença de Basedow p. 223-233

Doença de Hirata; síndrome autoimune da insulina; autoanticorpos anti-insulina p. 105-114

Doenças de tireoide; tireoidite de Hashimoto; hipotireoidismo p. 191-195

Endocrinologia; infantil; doença de Graves; tireoide p. 234-246

*Construídos pelos descritores de cada capítulo

Índice Remissivo*

Endocrinopatia; autoimune, síndrome poliglandular, doença de Addison; hipotireoidismo p. 279-288

Endometriose; marcadores; diagnóstico p. 335-338

Esclerose múltipla; interferon beta; tratamento p. 402-409

Estresse; cortisol; imunodepressão p. 373-378

Graves; hipertireoidismo; autoimune p. 209-214

Hashimoto; hipotireoidismo; vitamina d; selênio p. 196-199

Hiperlipoproteinemia tipo II; diagnóstico; tratamento farmacológico p. 387-395

Hipofisite autoimune; endocrinologia; doença autoimune p. 184-190

Imunização; idosos; vacina p. 472-482

Imunologia médica; autoimune p. 247-253
Insulina; fisiculturismo; hipertrofia p. 410-422

Medicina; corticoterapia; efeitos colaterais p. 396-401

Melatonina; sono; luz azul p. 459-465

Microbioma intestinal; diabetes tipo I; tipo de parto p. 15-21

Neonato; leite materno; imunologia; alergia p. 327-334

Obesidade; Covid-19; complicações p. 508-516; 517-521

Obesidade; genética; diagnóstico p. 532-537

Obesidade; imunologia; inflamação p. 522-531

Osteoporose; menopausa; fratura pós-menopausa p. 339-347

Ovários; obesidade; tratamento p. 348-355

Paget óssea; osteíte deformante; reabsorção óssea; metabolismo ósseo p. 321-326

Poliendocrinopatias; doenças autoimunes; Addison p. 269-278

Reação cruzada; vacina; diagnóstico sorológico p. 466-471

Sars-Cov-2; coronavírus; resposta imune p. 501- 507

Síndrome de deficiência imunológica; poliendocrinopatia, enteropatia; desregulação imune p. 254-259

Síndrome de Down; hipogonadismo hipergonadotrófico; insuficiência ovariana primária p. 356-365

Síndrome de imunodeficiência adquirida; sistema endócrino-metabólico; terapia antirretroviral p. 379-386

Síndrome poliglandular tipo I; imunologia; endocrinologia p. 260-268

Tireoide; câncer diferenciado de tireoide; crianças p. 447-453

Tireoidite de Quervain; tireoidite granulomatosa; tireoidite de células gigantes p. 493-500

Vírus sincicial respiratório; palivizumabe; prematuros p. 483-492

*Construídos pelos descritores de cada capítulo