

ATUALIZAÇÕES EM MEDICINA

ASSOCIAÇÕES ENTRE CONDIÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS

Organização

Giovanni Ferreira Santos
Heitor Machado de Oliveira
Flavio Pinto da Silva
Dalbert Samuel Dutra
Álvaro Linhares Bandeira
Julia Paiva Lounine



AMPLLA
EDITORA

ATUALIZAÇÕES EM MEDICINA

ASSOCIAÇÕES ENTRE CONDIÇÕES E NOVAS PERSPECTIVAS

Organização

Giovanni Ferreira Santos
Heitor Machado de Oliveira
Flavio Pinto da Silva
Dalbert Samuel Dutra
Álvaro Linhares Bandeira
Julia Paiva Lounine



AMPLLA
EDITORA



2023 - Editora Ampla

Copyright da Edição © Editora Ampla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Atualizações em medicina: associações entre condições e novas perspectivas está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito aos criadores. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

ISBN: 978-65-5381-137-9

DOI: 10.51859/ampla.ama379.1123-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@amplaeditora.com.br

www.amplaeditora.com.br



2023

CONSELHO EDITORIAL

Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará

Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará

Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará

Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia

Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe

Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista

Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande

Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires

Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas

Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará

Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí

Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande

Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba

Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista

Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais

Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba

Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande

Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano

Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí

Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará

Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador

Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará

Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas

Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará

Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura

Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz

Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande

Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso

Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas

Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará

Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas

João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina

João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas

João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo

Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba

Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife

Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará

Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis

Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia

Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos

Lafze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador

Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande

Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará

Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário

Luciana de Jesus Botelho Sodrê dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão

Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central

Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande

Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará

Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz

Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia

Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí

Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas

Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas

Mário Cézar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Michele Antunes – Universidade Feevale

Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International

Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais

Natan Galves Santana – Universidade Paranaense

Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso

Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia

Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão

Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará

Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras

Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns

Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília

Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará

Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande

Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú

Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais

Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará

Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná

Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia

Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria

Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca

Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus

Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco

Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba

Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras

Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology

Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande

Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima

William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina

Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz

Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2023 - Editora Amplla

Copyright da Edição © Editora Amplla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

A886

Atualizações em medicina: associações entre condições e novas perspectivas /
Organizadores Giovanni Ferreira Santos, Heitor Machado de Oliveira, Flavio
Pinto da Silva, et al. – Campina Grande/PB: Amplla, 2023.

Outros organizadores: Dalbert Samuel Dutra, Álvaro Linhares Bandeira,
Julia Paiva Lounine.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-137-9

DOI 10.51859/amplla.ama379.1123-0

1. Medicina. 2. Doenças. 3. Tecnologia. I. Santos, Giovanni Ferreira
(Organizador). II. Oliveira, Heitor Machado de (Organizador). III. Silva, Flavio
Pinto da (Organizador). IV. Título.

CDD 610

Índice para catálogo sistemático

I. Medicina

Editora Amplla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@ampllaeditora.com.br

www.ampllaeditora.com.br



2023

ORGANIZADORES

Giovanni Ferreira Santos

Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Heitor Machado de Oliveira

Acadêmico de Medicina no Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Flavio Pinto da Silva

Graduado em medicina pela UNICAMP. Pós graduado em ciências da longevidade humana pelo ILS. Pós graduado em nutrologia esportiva pela AWS.

Dalbert Samuel Dutra

Interno do último ano de Medicina pelo Centro Universitário de Patos de Minas. Enfermeiro Intensivista. Servidor Público pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Docente Universitário.

Álvaro Linhares Bandeira

Médico na Santa Casa de Misericórdia de Patos de Minas, Hospital Regional Antônio Dias - FHEMIG. Atuante em Unidade de Terapia Intensiva e Pronto Atendimento.

Julia Paiva Lounine

Acadêmica de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

PREFÁCIO

Este livro é a primeira edição do resultado de uma busca de evidências, que tem a intenção de mostrar as possíveis relações estreitas entre doenças aparentemente isoladas, revelando como condições como o diabetes e a obesidade podem exercer uma influência significativa no desenvolvimento de outras patologias ao longo da vida, por exemplo no risco cardiometabólico e em afecções ginecológicas e do sistema respiratório. Nosso objetivo é destacar a importância vital de se manter atualizado no campo da medicina, especialmente quando se trata de contextos ainda não completamente esclarecidos pela literatura médica atual, que está em constante avanço.

À medida que exploramos as conexões entre condições que alteram o padrão fisiológico do corpo, seja por alterações internas nas vias metabólicas ou em processos infecciosos, provocados pela exposição a fatores de risco ou devido a predileções genéticas, somos confrontados com a evidência irrefutável de que essas condições não existem em um vácuo. Elas são peças de um complexo quebra-cabeça médico, em que cada componente tem a capacidade de influenciar o outro. Através da pesquisa e do conhecimento atualizado, somos capazes de desvendar os segredos ocultos por trás dessas associações, abrindo portas para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz, que reverberam no futuro bem-estar do paciente.

É importante destacarmos a necessidade imperativa de novas pesquisas em diversas áreas da medicina. À medida que expandimos nossos horizontes e aprofundamos nossa compreensão das interações complexas entre diferentes doenças, percebemos que nem sempre os padrões definidores de algumas doenças e associações, como a fisiopatologia, a epidemiologia, o quadro clínico, o tratamento e o prognóstico, estão bem elucidados, revelando, assim, a importância de estudos adicionais e a investigação científica rigorosa. Portanto, por meio do apoio e estímulo à produção científica, que leva em consideração a medicina baseada em evidências, poderemos avançar no desenvolvimento do conhecimento médico, proporcionar terapias inovadoras e fornecer melhores cuidados de saúde para nossos pacientes.

Organizadores.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - O IMPACTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO NO RISCO CARDIOVASCULAR	10
CAPÍTULO II - ASMA ASSOCIADA À OBESIDADE: UM FENÓTIPO DA ASMA AINDA NÃO COMPLETAMENTE ELUCIDADO.....	19
CAPÍTULO III - OBESIDADE INFANTIL: UM FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DESORDENS CARDIOMETABÓLICAS NA IDADE ADULTA.....	27
CAPÍTULO IV - A CAPSULITE ADESIVA COMO COMPLICAÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA DO DIABETES MELLITUS	36
CAPÍTULO V - A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA SOBRE O FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO...	44
CAPÍTULO VI - O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS.....	51
CAPÍTULO VII - EVIDÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS ACERCA DA SÍNDROME DE SJOGREN.....	58
CAPÍTULO VIII - A RELEVÂNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO MANEJO DA MENOPAUSA	67

CAPÍTULO I

O IMPACTO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO NO RISCO CARDIOVASCULAR

THE IMPACT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ON CARDIOVASCULAR RISK

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA379.1123-1

Juliana Martins Fasciani Santos ¹

Giovanni Ferreira Santos ¹

Beatriz Carnevalli Motta Nunes ²

Alessandro Reis ³

¹ Acadêmicos de Medicina – Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Acadêmica de Medicina - Faculdade de Minas, Belo Horizonte (FAMINAS-BH)

³ Especialista em Cardiologia e ergometria pela Sociedade Brasileira de Cardiologia/Associação Médica Brasileira. Pós-graduação em Docência em Saúde-UNIPAM, Mestrado em Promoção da Saúde-UNIFRAN. Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) consiste numa desordem endocrinológica que afeta a qualidade de vida de diversas mulheres dentro da idade reprodutiva ao redor de todo o mundo. A prevalência da SOP pode variar de acordo com os critérios diagnósticos e a região analisada, porém estima-se que cerca de 5 a 13% das mulheres na população geral sejam acometidas e cerca de 1 a cada 10 mulheres enfrentem a SOP antes da menopausa, tendo que lidar com suas consequências (SADEGUI et al., 2022). Além disso, o componente genético é expresso em parentes de primeiro grau de mulheres com SOP, os quais apresentam um risco bastante elevado para o desenvolvimento da condição, entre 20 a 40% (OSIBOGUN et al., 2020).

O hiperandrogenismo, a disfunção ovariana e os ovários com morfologia policística são características da condição, fazendo com que as mulheres apresentem infertilidade, complicações na gravidez, obesidade, resistência à insulina (RI), hirsutismo, acne, alopecia androgênica e alterações no humor. Para o diagnóstico, as alterações no peso e os sintomas de resistência à insulina podem ajudar, mas o exame pélvico, o ultrassom transvaginal e os níveis hormonais são os exames indicados para a investigação, sendo o diagnóstico confirmado através dos critérios de Rotterdam. Por outro ponto, é importante excluir condições como hiperprolactinemia, doenças da tireoide, Síndrome de Cushing e a hiperplasia da adrenal (GUAN et al., 2022; SADEGUI et al., 2022).

Grande parte dos diagnósticos da SOP são realizados em mulheres jovens, fazendo com que o tratamento seja focado nos sintomas presentes, como a disfunção ovulatória e a infertilidade. Dessa forma, as condições com risco aumentado a longo prazo, em decorrência da SOP, acabam sendo deixadas de lado, como as doenças cardiovasculares (DCV) e o diabetes. As alterações cardiometabólicas nessas pacientes fazem com que elas tenham risco elevado para o desenvolvimento de condições como a Doença Arterial Coronariana (DAC) e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). A RI, por mais que não seja um critério diagnóstico, está presente em 95% das mulheres obesas com SOP e em 75% das mulheres com SOP que não estão acima do peso e representa um dos principais fatores que alteram o risco cardiovascular, além de outros possíveis efeitos (OSIBOGUN et al., 2020).

Divide-se a SOP, ainda, em quatro fenótipos, dos quais três estão relacionados diretamente ao hiperandrogenismo e apenas um deles não. O aumento do risco cardiovascular parece estar mais fortemente associado aos fenótipos hiperandrogênicos, porém todas as mulheres com SOP têm aumento da prevalência dos fatores de risco para as DCV (GUAN et al., 2022). Dentre os fatores de risco para as DCVs, a SOP está associada ao Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), à Síndrome Metabólica (SM), à obesidade central e à dislipidemia, com a RI sendo o agente integrador das diversas anormalidades cardiometabólicas (CAETANO et al., 2022). Uma vez que as DCVs promovem elevada morbimortalidade, o presente capítulo tem como objetivo discutir a abordagem da SOP em associação ao risco de eventos cardiovasculares e os mecanismos que levam a essa associação.

2. ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO ENTRE A SOP E AS DCV

A tolerância à glicose, a RI e o diabetes estão mais prevalentes em mulheres com SOP. O mecanismo da RI em mulheres com SOP ainda não está totalmente elucidado, mas estima-se que haja aumento na fosforilação de serina, que causa defeitos na sinalização da insulina e deficiência na fosforilação de insulina e do substrato 1 do receptor insulínico, afetando as vias metabólicas nos adipócitos, nos músculos esqueléticos e nos ovários. Assim, evidências atuais têm proposto que a SOP aumente o risco de DM2 não só em mulheres acima do peso e em idades avançadas, mas em mulheres que estão dentro do peso ideal e jovens, o que justificaria um rastreio a cada 1-3 anos para DM2 em mulheres com SOP (OSIBOGUN et al., 2020).

A dislipidemia presente em pacientes com SOP é um dos preditores do risco elevado para eventos CV, como o IAM, e tem sido postulado que a RI, a obesidade e o hiperandrogenismo nessas mulheres são os responsáveis pela indução à dislipidemia. Já a testosterona em excesso, em decorrência do hiperandrogenismo, pode induzir à dislipidemia em mulheres com SOP

através da RI mediada por receptores androgênicos e por meio da regulação positiva de genes responsáveis pelo catabolismo de HDL. Meta-análises identificaram concentrações elevadas de LDL, de colesterol não HDL e de triglicérides em mulheres com SOP em comparação a mulheres sem SOP, sendo relatados aumentos de, em média, 12.6mg/dL, 18.8mg/dL, 26.4mg/dL, respectivamente. Além disso, os níveis de HDL apresentaram-se reduzidos em, aproximadamente, 6.4mg/dL e todos esses valores seguiram alterados ao padronizarem os valores do IMC (WILD et al., 2011; SANGARAJU et al., 2022).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também parece ser altamente prevalente nas mulheres com SOP, mesmo quando existe a padronização do IMC e da idade, sendo que a HAS pode estar relacionada ao hiperaldosteronismo via ativação contínua do SRAA em mulheres com SOP. Ademais, a alta prevalência da obesidade entre essas pacientes pode estar relacionada, também, à RI, já que a hiperinsulinemia resultante estimula a esteroidogênese ovariana, inibindo a produção de S-HBG no fígado e resultando em altos níveis de andrógenos livres; a exposição crônica a andrógenos leva ao acúmulo de gordura visceral, causando a obesidade central. Portanto, justifica-se, também, uma Odds Ratio (OR) acerca da presença de síndrome metabólica (SM) em mulheres com SOP de 2.20-2.88 em relação a mulheres sem SOP e uma prevalência de aproximadamente 33% da SM nessas pacientes (OSIBOGUN et al., 2020; GUAN et al., 2022).

3. O POSSÍVEL ESTABELECIMENTO DO ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM SOP

A dislipidemia, a obesidade, o diabetes e a hipertensão, como supracitado, são fatores independentes para o aumento do risco cardiovascular e parecem coexistir com frequência nas pacientes com SOP, o que acaba dificultando a diferenciação dos mecanismos causais, mas que torna essas pacientes predispostas à HAS e às DCV (CAETANO et al., 2022). O papel do hiperandrogenismo no desenvolvimento da disfunção endotelial ainda não está bem estabelecido, entretanto mulheres com fenótipos da SOP com hiperandrogenismo apresentam uma maior disfunção cardiovascular em relação a outros fenótipos, pelo menos durante o período pré-menopausa (GOMEZ et al., 2022).

Gomez et al., 2022, analisaram parâmetros na tentativa de identificar a doença cardiovascular subclínica em pacientes com SOP, contudo muitos dados acabam sendo divergentes e inconclusivos; a dilatação mediada pelo fluxo (DMF), um marcador da disfunção endotelial, apresentou-se reduzida em alguns estudos, com uma redução entre 3.4% e 4.87% (quando associada a SM), porém a presença de obesidade e o IMC podem confundir essa associação. Em relação à rigidez arterial, os resultados foram divergentes e dependentes da

idade e do nível de obesidade, contudo existem evidências que sugerem que a rigidez arterial pode ser maior mesmo em pacientes com SOP adolescentes e não obesas; a espessura da camada íntima média da carótida (CIMT) esteve aumentada na maioria dos estudos que analisaram mulheres com SOP, independente do fenótipo e mesmo em pacientes jovens, mas em pacientes acima de 55 anos, a CIMT pode estar diminuída em decorrência da alteração da razão estrogênio-androgênio após a menopausa; a elevação da calcificação da artéria coronariana (CAC) foi identificada em alguns estudos, mas sem a possibilidade de confirmar a correlação.

Por outro lado, sabendo que, aproximadamente, 65% das mortes por DCVs ocorrem em pacientes que apresentam a tolerância à glicose reduzida (TGR) e que a TGR e o DM estão altamente prevalentes em pacientes com SOP, é evidente que essas pacientes têm um risco CDV aumentado (SANGARAJU et al., 2022). Sangaraju et al., 2022, identificaram, ainda, que a presença de CAC em pacientes com SOP entre 40-61 anos gira em torno de 46%, em comparação a 31% no grupo controle, bem como a SOP permaneceu como preditor de CAC após a padronização da idade e do IMC, resultados semelhantes foram propostos também por Fauser & Gunning, 2017.

Ademais, foi observado que em pacientes com SOP, a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) e a disfunção diastólica, além do aumento da massa do VE, parecem ser mais prevalentes, sendo essas alterações observadas mesmo em pacientes sem sobrepeso, indicando alteração da saúde cardiovascular (Sangaraju et al., 2022).

Contudo, o risco independente a CVDs em pacientes com SOP ainda permanece incerto. Diversas meta-análises foram traçadas, com resultados diferentes. Osibogun et al., 2020, identificaram que a SOP pode estar associada ao maior risco para o IAM, porém, essa relação parece estar atenuada quando os valores de IMC são ajustados entre os grupos analisados, tornando-se não significativa. Em relação ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, observou-se um risco em torno de 22.6 para pacientes com SOP e em torno de 13.2 para o grupo controle, sendo que eventos cerebrovasculares, doença cardíaca isquêmica e doença arterial/venosa também entraram na lista de eventos predispostos nessas mulheres. O grupo ressalta, entretanto, que os resultados são inconsistentes, sendo que a padronização da idade tem sido um dos maiores fatores limitantes nos estudos atuais.

Expressando os resultados conflitantes, Mahboobifard et al., 2021, analisaram 356 pacientes com SOP, em comparação a outras 2.826 mulheres nos dois grupos controles: (1) mulheres sem CVDs, entre 18-45 anos e (2) eumenorreicas, sem hirsutismo e sem diagnóstico de SOP); em síntese, durante 15.4 anos de acompanhamento, com a maioria das participantes

no final da vida reprodutiva, o grupo não identificou alterações nos fatores de risco para CVD entre as mulheres com SOP e nos grupos controle, de forma que a presença de SOP individualmente pareceu não aumentar o risco para DAC silenciosa e, por outro lado, a presença de SOP, curiosamente, esteve relacionada a menor incidência de eventos cardiovasculares, fato que pode estar relacionado à idade e será discutido posteriormente (MAHBOOBIFARD et al., 2021).

4. O RISCO CARDIOVASCULAR (CV) EM FUNÇÃO DA SOP A LONGO PRAZO

A persistência dos fatores de risco associados a SOP, principalmente nos fenótipos associados ao hiperandrogenismo, leva ao pensamento de que as mulheres com SOP evoluíram para uma piora do perfil cardiometabólico após a transição da menopausa, contudo essa associação não é simples e não está bem elucidada. Os distúrbios cardiovasculares parecem ser mais evidentes no período inicial e final da vida reprodutiva, de forma que a partir do período da perimenopausa, entre 41 e 55 anos, torna-se mais difícil a confirmação dessa associação (GUNNING & FAUSER, 2017; HELVACI & YILDIZ, 2020).

O hiperandrogenismo culmina na RI e na obesidade central, alterando o perfil inflamatório da mulher, portanto, aquelas que mantêm um nível circulante elevado de andrógenos até a idade avançada deveriam ter uma prevalência maior em relação à aterosclerose e a acidentes cardiovasculares. Assim, estudos mostram que o aumento da rigidez arterial em mulheres pós-menopausa pode ser observado, bem como a maior prevalência de DCVs, até mesmo independente dos outros tradicionais riscos CV associados; por outro lado, grandes estudos demonstram, também, que a associação não é consistente em relação à morbimortalidade CV nas pacientes com SOP (GUNNING & FAUSER, 2017; HELVACI & YILDIZ, 2020; MEUN et al., 2018).

Dentre as justificativas que poderiam explicar essa dicotomia, além da limitação dos estudos, seria a hipótese de fenótipos da SOP pós-menopausa. Portanto, bem como o fenótipo da SOP tem um papel importante no risco cardiometabólico ao longo da vida, no período pós menopausa, de acordo com os níveis de androgênio da mulher, diferentes fenótipos poderiam ser observados, conforme a variação hormonal sérica, que é individual e provavelmente dependente do fenótipo pré-menopausa. Contudo, ainda não estão estabelecidos padrões diagnósticos para essas variações que poderiam explicar a inconsistência dos resultados (GUNNING & FAUSER, 2017; HELVACI & YILDIZ, 2020).

Por outro ponto de vista, a padronização do risco cardiometabólico pós-menopausa, inerente ao período de transição, que tende a proporcionar ganho de peso e aumento da

adiposidade central, bem como o uso de contraceptivos hormonais durante os anos reprodutivos, que proporciona potencial fator protetor ao desenvolvimento de evento CV, confere outras duas hipóteses para a justificativa dos resultados indiferentes, em relação aos grupos controles (GUNNING & FAUSER, 2017; HELVACI & YILDIZ, 2020).

Em termos quantitativos, um grande estudo, envolvendo 713 mulheres não diabéticas e no pós-menopausa, identificou que o fenótipo associado ao hiperandrogenismo foi associado ao desenvolvimento da DAC, porém a associação não permaneceu válida ao avaliar mulheres com e sem diabetes em conjunto (KRENTZ et al., 2007). Outro estudo, avaliando 497 mulheres pós-menopausa, com menstruação irregular e hiperandrogenismo, mas sem considerar alterações morfológicas ovarianas, mostrou aumento do risco para IAM e infarto, sendo eles auto-relatados, em comparação ao grupo controle (n=20.249) (POLOTSKY et al., 2014). Já na Suécia, em uma coorte com 6440 mulheres na perimenopausa (50-59 anos), concentrações séricas reduzidas de androgênios em mulheres com SOP e DAC foram observadas em relação a mulheres sem DAC, o que sugere um possível papel protetor da SOP para a progressão da DAC (KHATIBI et al., 2007).

Por fim, no estudo de Rotterdam, que realizou um seguimento de 11.4 anos, envolvendo 106 mulheres com SOP no pós-menopausa, observou-se que os níveis elevados de androgênio pós-menopausa não resultaram em risco elevado para as DCVs, indicando que a saúde CV das mulheres com SOP pode ser melhor do que o que se previa e que a SOP não está associada a uma aterosclerose mais grave a longo prazo. Em suma, apesar da SOP estar associada a fatores de risco para as DCVs (IMC, RI, dislipidemia e SM), pouco se sabe sobre a real incidência de aterosclerose em idades mais avançadas em mulheres que anteriormente sofreram de SOP (MEUN et al., 2018).

5. ABORDAGEM DO RISCO CV NAS PACIENTES COM SOP

Em primeira análise, a mudança do estilo de vida deve ser fortemente encorajada nas mulheres com SOP, através de uma dieta balanceada, do exercício físico regular e da perda de peso, sendo, então, considerados como tratamento de primeira linha para essas mulheres. Estima-se que a redução do peso em 5% a 10% gere benefícios nos fatores de riscos metabólicos e melhore o processo de ovulação (TRIKUDANATHAN, 2015). O tratamento medicamentoso, que deve estar aliado a mudança no estilo de vida, inclui a metformina para melhorar a RI e as características metabólicas, a pílula contraceptiva oral combinada para regular o ciclo menstrual e o hiperandrogenismo e, caso necessário, antiandrógenos podem ser uma opção no hiperandrogenismo refratário (JOHAM et al., 2022).

Posteriormente, deve-se levar em consideração os fenótipos hiperandrogênicos, em especial o A e o B, uma vez que a irregularidade menstrual, o hiperandrogenismo, a obesidade geral e abdominal e a RI são mais pronunciadas nesse grupo, em comparação aos fenótipos não clássicos (C e D). Para essas mulheres, embora permaneça incerto se a SOP fornece um risco independente dos outros fatores de risco para DCVs, as consequências precoces da SOP, como a irregularidade menstrual, já indicam que é provável que essas mulheres tenham um perfil mais elevado de risco CV, considerando-se, assim, o rastreamento e o início de medidas para prevenir possíveis consequências cardiometabólicas a longo prazo (OSIBOGUN et al., 2020).

Dessa maneira, para essas pacientes, o rastreamento da elevação do risco CV envolve: monitoramento de alterações/excesso no peso, avaliação da circunferência abdominal, cálculo do IMC e estratificação do risco cardiovascular por meio das calculadoras de risco (ACC/AHA). Caso essas medidas indiquem elevado risco CV, as pacientes com SOP, em especial aquelas com sobrepeso, devem ter o perfil lipídico avaliado, bem como a pressão arterial de modo frequente, dependendo do risco CV. Ao diagnóstico de SOP, além do perfil lipídico, a glicose de jejum e a hemoglobina glicada devem ser avaliadas e nas pacientes já obesas, com idade avançada, com histórico de diabetes gestacional ou histórico familiar de DM2, o teste oral de tolerância à glicose deve ser realizado, se normal, o screening deve ser realizado pelo menos a cada dois anos (GUAN et al., 2022).

Além disso, o score CAC pode auxiliar a avaliação do estabelecimento de doença aterosclerótica subclínica; nas pacientes com SOP acima de 40 anos e de risco cardiovascular incerto, é um exame que deve ser levado em consideração. A presença do score CAC > 0 indica a presença de doença aterosclerótica subclínica e fala a favor da instituição de estatinas para essas pacientes. Em pacientes com o teste de tolerância à glicose alterado, o uso de metformina deve ser considerado, pensando em prevenir a progressão para o DM (OSIBOGUN et al., 2020; GUAN et al., 2022). Em pacientes com DM2 já instituído, o uso de ISGLT2 e análogos de GLP-1, por mais que não sejam recomendados especificamente para a SOP, podem ser de grande valia em vista dos seus efeitos cardiovasculares positivos (SATTAR et al., 2021; GERSTEIN et al., 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por mais que as evidências não sejam conclusivas em relação ao aumento individual do risco cardiovascular proporcionado pela SOP, a associação de fatores de risco, que estão altamente prevalentes em pacientes com SOP, como a obesidade, a dislipidemia, a RI, a adiposidade central e a síndrome metabólica, faz com que as mulheres com SOP pareçam ter

um risco substancial elevado para desenvolver distúrbios cardiometabólicos ao longo da vida, o que justifica uma atenção individualizada a essas pacientes.

Sobretudo em pacientes com fenótipo hiperandrogênicos da SOP, no início/final da vida reprodutiva, com sobrepeso e/ou DM, a associação entre a elevação do risco CV e a SOP não deve ser ignorada, uma vez que, quando identificadas precocemente, as perturbações podem ser prevenidas ou tratadas para evitar mais complicações.

Por outro lado, alguns estudos não mostram associações significativas entre a SOP e os eventos cardiovasculares. Contudo, a discrepância e as limitações nos estudos atuais, como amostras reduzidas, diagnósticos de SOP incompletos, fenótipos não definidos, idade fora do padrão de prevalência das DCVs, avaliação insuficiente de eventos CDV e um controle inapropriado de fatores de confusão, dificultam a comparação e o estabelecimento de consequências entre os estudos, fazendo-se extremamente necessário que novas pesquisas sejam realizadas.

REFERÊNCIAS

CAETANO, P. G. et al. Aumento do risco cardiovascular em mulheres com síndrome do ovário policístico. *Femina*, v. 50, n.5, p. 301-307, 2022.

GERSTEIN, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 394, n. 10193, p. 121–130, jul. 2019.

GOMEZ, J. M. D. et al. Subclinical cardiovascular disease and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, v. 117, n. 5, p. 912–923, maio 2022.

GUAN, C. et al. Polycystic ovary syndrome: a “risk-enhancing” factor for cardiovascular disease. *Fertility and Sterility*, v. 117, n. 5, p. 924–935, 1 maio 2022.

GUNNING, M. N.; FAUSER, B. C. J. M. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric*, v. 20, n. 3, p. 222–227, 29 abr. 2017.

HELVACI, N.; YILDIZ, B. O. Cardiovascular health and menopause in aging women with polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, v. 15, n. 1, p. 29–39, 1 jan. 2020.

JOHAM, A. E. et al. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 10, n. 9, p. 668–680, set. 2022.

KRENTZ, A. J.; VON MÜHLEN, D.; BARRETT-CONNOR, E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women. *Menopause*, v. 14, n. 2, p. 284–292, mar. 2007.

KHATIBI, A. et al. Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric*, v. 10, n. 5, p. 386–392, jan. 2007.

MAHBOOBIFARD, F. et al. Impact of Polycystic Ovary Syndrome on Silent Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events; A Long-term Population-based Cohort Study. *Archives of Medical Research*, 22 nov. 2021.

MEUN, C. et al. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 103, n. 4, p. 1622–1630, 1 fev. 2018.

SANGARAJU, S. L. et al. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus*, 17 maio 2022.

OSIBOGUN, O.; OGUNMOROTI, O.; MICHOS, E. D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 30, n. 7, p. 399–404, out. 2020.

POLOTSKY, A. J. et al. Hyperandrogenic Oligomenorrhea and Metabolic Risks Across Menopausal Transition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 99, n. 6, p. 2120–2127, 1 jun. 2014.

SADEGHI, H. M. et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 2, p. 583, 6 jan. 2022.

SATTAR, N. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 0, n. 0, 20 ago. 2021.

WILD, R. A. et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, v. 95, n. 3, p. 1073-1079.e11, mar. 2011.

CAPÍTULO II

ASMA ASSOCIADA À OBESIDADE: UM FENÓTIPO DA ASMA AINDA NÃO COMPLETAMENTE ELUCIDADO

ASTHMA AND OBESITY: AN ASTHMA PHENOTYPE NOT YET COMPLETELY ELUCITED

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA379.1123-2

Pedro Tolentino Giacchero Felicio ¹

Maria Clara Costa Salgado ²

Marcela Azevedo Strunk ²

Edson Antonacci Junior ³

¹ Acadêmico de Medicina – Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

² Acadêmicas de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

³ Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões-CBC; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica-SBCBM; Membro Associado da IFSO Federação Internacional de Cirurgia Bariátrica e Metabólica; Membro do American College of Surgeons ACS; Docente do Curso de Medicina do centro Universitário de Patos de Minas.

1. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica, tratável e heterogênea que afeta as vias aéreas inferiores, apresenta alta prevalência, acometendo cerca de 1 a 29% da população em diferentes países. A doença é definida pelo histórico de “clássicos” sintomas respiratórios, como sibilos, dispneia, tosse e aperto no peito. A asma está comumente associada a vias aéreas hiper-responsivas e a inflamação das vias aéreas, tradicionalmente referindo-se a resposta aumentada de Th2, que induzem também a síntese de IgE. O início dos sintomas respiratórios na infância, o histórico de rinite alérgica e/ou eczema ou histórico familiar de asma ou alergia aumentam a probabilidade da sintomatologia respiratória ser condizente com o diagnóstico de asma, portanto, pacientes com histórico de rinite alérgica e dermatite atópica devem ser questionados especificamente sobre sintomas respiratórios (GINA, 2023; KURUVILLA *et al.*, 2018).

O modelo da asma como uma entidade singular já está obsoleto, devido ao entendimento de sua heterogeneidade e caracterização de diversos fenótipos (asma alérgica, asma não-alérgica, asma de início tardio, asma com limitação persistente das vias aéreas e a asma associada a obesidade). Os fenótipos são definidos como características observáveis que resultam da combinação de fatores relacionados a hereditariedade e a influências ambientais (GINA 2023; KURUVILLA *et al.*, 2018).

De acordo com a OMS, a obesidade é definida como o excesso de gordura acumulada que representa risco à saúde. Através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), valores acima

de 30kg/m² caracterizam indivíduos como obesos. Essa condição é responsável por uma epidemia global e resulta de uma complexa desregulação metabólica, baseada no desequilíbrio de absorção e do uso de calorias, incluindo o metabolismo de açúcares e de lipídeos. Já está bem documentado que os pacientes obesos sofrem com um estado de inflamação crônica – com destaque para o papel dos neutrófilos - e estudos tem demonstrado que essa inflamação pode afetar as vias aéreas, reduzir a função pulmonar e predispor a exacerbações no quadro de asma (MIETHE *et al.*, 2020). A gordura visceral está diretamente relacionada a mediadores pró-inflamatórios, os quais podem predispor a hiperresponsividade brônquica e broncoespasmo (JESUS *et al.*, 2018). Estima-se que nos EUA, um terço das crianças são obesas ou estão em sobrepeso e que em 2030, até 50% da população do país será considerada obesa (TOOBA & WU, 2022).

Tanto a asma como a obesidade são condições crônicas comuns. O fenótipo asma-obesidade tende a ser responsável por casos mais severos e resistentes ao tratamento convencional da asma, compondo uma associação complexa e bidirecional. A obesidade parece interferir em diversas áreas e diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do quadro, como a mecânica respiratória alterada, o estado inflamatório, outras comorbidades, a microbiota e a susceptibilidade à poluição do ar (REYES-ANGEL *et al.*, 2022).

A classificação da asma em subtipos busca entender os mecanismos envolvidos em cada fenótipo, com a intenção de otimizar o tratamento, dessa forma, existem estudos que procuram, também, subdividir a asma associada a obesidade em grupos, que podem levar em consideração a idade de início da asma e a resposta das vias aéreas, reposta inflamatória T2 ou não T2 e grupos alérgicos ou não alérgicos. Portanto, a obesidade, o sobrepeso e a elevada circunferência abdominal são importantes fatores de risco para a asma de início tardio, particularmente em mulheres de meia idade (TOOBA & WU, 2022).

O aumento concomitante da asma e da epidemia global da obesidade, sobretudo em crianças, tem levantado diversas hipóteses sobre a associação, que se torna cada vez mais preocupante e presente no cotidiano médico. A prevalência da asma na infância passou de 3,4% em 1980 para aproximadamente 7% em 2019, bem como a obesidade infantil passou de 3,6% em 1980 para 19,3% em 2018. É interessante, citar que a relação entre a asma e a obesidade tem sido descrita de maneira distinta nas duas faixas etárias (REYES-ANGEL *et al.*, 2022). Dessa maneira, o fenótipo da asma associada a obesidade e o acometimento de crianças e adultos, serão tópicos abordados nesse capítulo.

2. EPIDEMIOLOGIA DA ASMA ASSOCIADA À OBESIDADE

Uma quantidade extensa de trabalhos tem reportado a epidemiologia da associação entre a asma e a obesidade. Angel et al., 2022, analisaram especificamente essa relação na infância: aparentemente, essa associação já pode ser estimulada antes do parto, uma vez que a obesidade materna e o ganho de peso durante a gravidez foram relacionados ao aumento do risco de asma em 15-30% nos filhos; já no período da primeira infância, o aumento da adiposidade antes dos seis anos de idade foi um fator preditor para a instalação da asma nessa faixa etária; posteriormente, o aumento do IMC aos 8 anos foi associado à elevação do risco do desenvolvimento da asma em concomitância com a rinite alérgica; no período pré-pubere, o ganho de peso esteve mais relacionado como um preditor para instalação da asma quando adultos jovens. No geral, a obesidade infantil parece aumentar a probabilidade de desenvolvimento da asma em cerca de 50%. Ainda nesse estudo, a correlação positiva para o desenvolvimento de asma foi associada também aos níveis elevados de insulina no sangue, independente do IMC (REYES-ANGEL *et al.*, 2022).

Em estudo longitudinal prospectivo, Wiesshahn et al., 2022, analisaram a associação bilateral entre sibilância e obesidade durante a adolescência e início da vida adulta, de forma que acompanharam os pacientes aos 11, 15, 18 e 22 anos, identificando que a presença de obesidade em dois acompanhamentos resultou em uma elevação do risco de desenvolvimento de sibilância em 2.03 vezes, porém a associação foi confirmada apenas para mulheres (WEISSHAHN *et al.*, 2022). Já em estudo envolvendo pacientes adultos, Tashiro et al., 2022, avaliaram, de forma prospectiva, entre 2005 e 2019, 193 pacientes com asma e 2159 pacientes sem asma, concluindo que a obesidade foi um fator que reduziu a função pulmonar, incluindo a redução capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em pacientes com asma, sendo bem mais significante do que naqueles pacientes asmáticos não obesos; a associação não foi observada em pacientes não asmáticos, obesos ou não (TASHIRO *et al.*, 2022).

A severidade da asma parece estar diretamente correlacionada a estrutura corporal, embora exista algum efeito obesogênico relacionado ao uso contínuo de corticosteroides pela população asmática. Tashiro & Shore, 2019, exemplificaram, de maneira minuciosa, essa relação em uma revisão de literatura: estimou-se que aproximadamente 31% e 48-57% das crianças e adultos com asma severa sejam obesos, respectivamente; já em relação aos níveis de obesidade, a obesidade grau I, II e III foram associadas com uma odds ratio para asma grave na proporção de 1.36, 1.50 e 3.70 respectivamente, de forma que o aumento do IMC parece

predispor ao aumento do risco de exacerbações diretamente. Já em situação hospitalar, em pacientes internados devido a exacerbações, a obesidade foi associada a um risco significativamente maior da necessidade de ventilação mecânica e de maior período de hospitalização (TASHIRO & SHORE, 2019).

3. O PERFIL INFLAMATÓRIO DA ASMA ASSOCIADA À OBESIDADE:

Em primeira análise, observar que tanto a asma como a obesidade tratam-se de duas condições inflamatórias é importante, uma vez que o padrão inflamatório se correlaciona e podem atuar sinergicamente, perfazendo a relação bilateral. No geral, a obesidade caracteriza-se por um nível sérico elevado de leptina, IL-6, linfócitos Th17 e TNF- α , porém apresenta nível reduzido de adiponectina (a qual possui propriedade anti-inflamatórias). Já quando tratamos da asma relacionada a obesidade, dois subfenótipos se destacam: (1) a asma de início antes dos 12 anos, que é representada por crianças usualmente atópicas, com elevação de IgE e com teste cutâneo Prick positivo, é o tipo T2 elevado; (2) refere-se a asma severa, de início mais tardio, acima de 12 anos ou em adultos jovens, principalmente em mulheres e apresenta um padrão neutrofílico/paucigranulocítico (T2 reduzido) e com resposta reduzida aos corticoides inalatórios e aos beta-2 agonistas de longa duração (LABA) (DI CICCIO *et al.*, 2023).

O subfenótipos T2 elevado é mais comum na infância, e está associado a IgE produzindo células B, natural killer, mastócitos, basófilos, eosinófilos e citocinas relacionadas (IL-5, IL-13 e IL-14), a ativação desses mecanismos acontece principalmente a exposição a poluentes ambientais, como a fumaça do tabaco, viroses e colonizações bacterianas. T2 reduzido é mais comum em adultos e a neutrofilia, que também pode estar acompanhada de eosinofilia, tem sido bastante associada a redução da função pulmonar e as citocinas características tendem a ser IL-17, IL-21 produzidas por células Th1 e Th17 (DI CICCIO *et al.*, 2023; CALTERRA *et al.*, 2021).

O papel da leptina é importante aqui, haja visto que é um indutor de mediadores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α e IFN- γ); uma vez que o paciente obeso desenvolve, além da resistência a insulina, a resistência a leptina, os níveis desse hormônio estão elevados. Altos níveis de leptina foram relacionados a inversamente a VEF1, CVF e VEF1/CVF em adolescentes obesos e tanto os níveis alterados de leptina, como de adiponectina, foram relacionados a broncoconstrição anormal induzida pelo exercício físico em crianças com asma. Ainda, no fenótipo da asma associada a obesidade, o aumento do IMC parece elevar também, em paralelo, os níveis de interleucinas, como TNF- α , em pacientes com asma (DI CICCIO *et al.*, 2023; TOOBA & WU, 2022).

4. ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE INFANTIL E ASMA

A disanapsia é um conceito que reflete o crescimento do pulmão inadequado, determinando incongruência entre o crescimento do parênquima e a redução do diâmetro das vias aéreas. Em pacientes asmáticos, essa condição pode atuar predispondo o paciente a um risco maior de exacerbação, ao aumento da gravidade nos sintomas da asma e um controle da doença prejudicado. A disanapsia tem sido identificada principalmente em adolescentes e crianças obesas asmáticas, e a redução da adiponectina parece ter um papel nesse crescimento desbalanceado (TOOBA & WU, 2022; CALTERRA *et al.*, 2021).

Especificamente, a prevalência da asma e outras manifestações atópicas é mais pronunciada em meninos do que em meninas na faixa etária pré-pubere, porém essa relação torna-se invertida após a puberdade, evidenciando o papel hormonal. Ao final da infância e no início da idade adulta, a asma passa a ser mais prevalente em mulheres. A idade em que ocorre a puberdade parece ser outro fator de risco para o desenvolvimento da asma, de forma que a puberdade precoce também está associada ao maior risco da instalação da asma, principalmente em meninas obesas, uma vez que a obesidade já foi claramente associada ao desbalanço do estado hormonal individual (HAY & HENRICKSON, 2021; REYES-ANGEL *et al.*, 2022).

Madeira *et al.*, 2020, analisaram os padrões inflamatórios, clínicos e espirométricos entre crianças obesas e com peso normal, abrangendo 76 meninos e meninas entre 6 e 10 anos, identificando que o grupo de obesos asmáticos apresentou um controle da doença significativamente pior (45% dos pacientes com asma parcialmente/não controlada) do que os asmáticos não obesos (14,3% com asma parcialmente/não controlada). De forma interessante, por mais que a diferença na avaliação clínica identificou o grupo de obesos asmáticos mais sintomáticos, essa diferença não foi confirmada por meio dos padrões espirométricos e no uso de corticosteroides entre asmáticos obesos e asmáticos não-obesos. Quanto a possível hipótese de um fenótipo inflamatório distinto para crianças obesas asmáticas, o grupo não identificou diferenças no padrão inflamatório de citocinas – realizou-se a análise da resposta Th2 (IL-4, IL-5) e Th1 (TNF- α , IL-6 e IL-8), independente da presença de obesidade, sugerindo que, diferente de estudos em adultos asmáticos obesos, a asma em crianças parece não ter um perfil inflamatório diferente entre os obesos e os não obesos (14r).

Outros estudos, com amostras significativa, vêm evidenciando que a obesidade, por outro lado, não parece estar associada com a severidade das exacerbações, que são expressas pelo tempo de hospitalização e a internação em unidade de terapia intensiva (PARLAR-CHUN *et al.*, 2020; ENGELKES *et al.*, 2020). Assim, as exacerbações mais frequentes nessa faixa etária,

poderiam ser justificadas, pelo menos parcialmente, pela não adesão dos pacientes asmáticos obesos pediátricos aos corticoides inalatórios (FAINARDIR et al., 2022).

Dessa forma, a obesidade vem se consolidando como um fator modificável na obesidade associada a asma, de forma que a perda de peso parece levar a melhora da sintomatologia da asma. Existe ainda a necessidade de mais evidências confirmando que a redução do peso alteraria os marcadores pró-inflamatórios, além de reduzir os sintomas. Porém, não existem dúvidas que a perda do peso deve ser estimulada, visando o controle da asma (HAY & HENRICKSON, 2021).

5. ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E ASMA EM ADULTOS

Em adultos, a obesidade tem sido frequentemente associada à asma grave, de forma que os obesos asmáticos têm a incidência elevada para hospitalização e situações de emergência, sugerindo um controle deficiente da doença. Além disso, a qualidade de vida parece ser altamente prejudicada, devido ao maior número de exacerbação necessitando do uso de corticosteroides orais (FAINARDIR et al., 2022).

Os indicadores do subfenótipos T2, como os eosinófilos no sangue e escarro ou frações exaladas de óxido nítrico parecem não influenciar nesse fenótipo. Por outro lado, aqueles pacientes com número maior de exacerbações geralmente apresentam neutrofilia, altos níveis de IL-6 e a presença de comorbidades que promovem a disfunção do metabolismo, como a diabetes mellitus e a hipertensão (FAINARDIR et al., 2022).

Em pacientes asmáticos, a resistência à insulina (RI) tem sido associada ao risco elevado de exacerbações, a redução da função pulmonar a longo prazo e a resposta atenuada a esteroides sistêmicos e beta-adrenérgicos (TOOBA & WU, 2022). Portanto, a relação entre obesidade e a presença de asma é reforçada essencialmente pela presença da resistência insulínica, diferente de outras condições dentro da síndrome metabólica (SM). É importante citar que nenhum componente (RI e outros componentes da SM), por ele próprio, é considerado um modificador do fenótipo da asma associada à obesidade (MIETHE et al., 2020).

De Souza et al., 2020, analisaram a prevalência da asma e de sintomas respiratórios em relação ao IMC de pessoas acima de 40 anos; a análise incluiu 1020 indivíduos e os resultados foram independentes do status tabágico; o grupo identificou que a chance do diagnóstico de asma foi triplicada em obesos. Da mesma forma, a dispneia foi observada em 35,5% dos obesos, em 22,5% daqueles com sobrepeso e em 17,9% daqueles com peso normal, nessa mesma ordem, sibilos no último ano foram identificados em 25%, 11,9% e 14%, respectivamente. Além disso, a presença de rinite implicou em 2.5 vezes mais chances do diagnóstico de asma, assim

como a presença de gastrite, úlcera péptica ou refluxo também elevaram a probabilidade em 1.5 vezes (SOUZA et al., 2020).

A perda de peso em adultos com asma melhora o controle da asma, a função pulmonar e a qualidade de vida, porém estudos quantificando a porcentagem da perda de peso e as alterações detalhadas ainda são heterogêneas. Contudo, estima-se que uma perda de 5-10% (sendo preferível $\geq 10\%$) do peso resulte em uma melhora considerável na clínica e no controle da asma, bem como na qualidade de vida, esses parâmetros não tem sido identificado no padrão inflamatório, mas a função pulmonar, com a redução do peso, tende a apresentar melhora pelo aumento da CVF (MIETHE *et al.*, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que a asma e a obesidade são duas condições extremamente comuns e apresentam um padrão crescente de prevalência nos últimos anos. O conhecimento sobre o fenótipo da asma associada a obesidade e de seus subfenótipos é essencial para a prática médica e da abordagem dos pacientes que se apresentam com os possíveis fatores de risco.

Essa associação é complexa e ainda existem diversas informações a serem elucidadas, especialmente em crianças, o que evidencia a necessidade de mais estudos na área e resultaria em mais opções para esse subgrupo de difícil tratamento. Contudo, é interessante observar que mesmo dentro da asma associada a obesidade, os diferentes subgrupos podem apresentar diferentes padrões inflamatórios e também diferentes padrões sintomatológicos.

REFERÊNCIAS

CALCATERRA, V. et al. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Nutrition and Nutrients in Prevention and Treatment. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3708, 21 out. 2021.

DI CICCIO, M. et al. Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation. *Pharmacological Research*, v. 188, p. 106658, fev. 2023.

ENGELKES, M. et al. Incidence, risk factors and re-exacerbation rate of severe asthma exacerbations in a multinational, multidatabase pediatric cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 31, n. 5, p. 496–505, 20 mar. 2020.

FAINARDI, V. et al. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 2, p. 636, 6 jan. 2022.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>>.

- HAY, C.; HENRICKSON, S. E. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, v. 21, n. 2, p. 202–215, abr. 2021.
- JESUS, J. P. V. DE et al. Obesity and asthma: clinical and laboratory characterization of a common combination. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, n. 3, p. 207–212, maio 2018.
- MIETHE, S. et al. Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 4, p. 685–693, 1 out. 2020.
- PARLAR-CHUN, R. et al. Association of obesity with severity outcomes in hospitalized pediatric asthma exacerbations. *Journal of Asthma*, p. 1–5, 29 set. 2020.
- REYES-ANGEL, J. et al. Obesity-related asthma in children and adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 6, n. 10, p. 713–724, out. 2022.
- SOUZA, E. C. C. DE et al. Body mass index, asthma, and respiratory symptoms: a population-based study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 1, 2020.
- TASHIRO, H. et al. Obesity affects pulmonary function in Japanese adult patients with asthma, but not those without asthma. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 30 set. 2022.
- TASHIRO, H.; SHORE, S. A. Obesity and severe asthma. *Allergology International*, v. 68, n. 2, p. 135–142, abr. 2019.
- TOOBA, R.; WU, T. D. Obesity and asthma: A focused review. *Respiratory Medicine*, v. 204, p. 107012, nov. 2022.
- KURUVILLA, M. E.; LEE, F. E.-H.; LEE, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 56, n. 2, p. 219–233, 11 set. 2018.
- WEISSHAHN, N. K. et al. Associação bidirecional entre sibilância e obesidade durante a adolescência e início da vida adulta na coorte de nascimentos de 1993, Pelotas, Brasil. *www.jornaldepneumologia.com.br*, v. 48, n. 6, p. e20220222–e20220222, 2022.

CAPÍTULO III

OBESIDADE INFANTIL: UM FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DESORDENS CARDIOMETABÓLICAS NA IDADE ADULTA

CHILDHOOD OBESITY: A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOMETABOLIC DISORDERS IN ADULTS

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA379.1123-3

Anna Laura Rohrmann Murta ¹

Maria Eduarda Maia Fernandes ²

Henrique Pereira Osta Vieira ¹

Thiago Magalhães de Aroeira Salles ¹

¹ Acadêmicos de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

² Acadêmica de Medicina - Faculdade de Minas, Belo Horizonte (FAMINAS-BH)

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial que resulta de interações complexas entre fatores ambientais e genéticos. Clinicamente, a deficiência do receptor de melanocortina-4 (MC4R) está associada a uma hiperfagia em crianças, sendo responsável por cerca de 5% dos casos de obesidade infantil grave (LITTLETON et al, 2020; LEE & YOON, 2018). Pelo ponto de vista ambiental, os hábitos familiares que influenciam os indivíduos na infância também são relevantes para o surgimento e para a manutenção da obesidade ao longo da vida. Nesse ponto de vista, o hábito de comer na ausência de fome foi um fator significativo associado à obesidade, sendo o risco 4.6 vezes maior para meninas (LEE & YOON, 2018).

Pela definição da OMS, a obesidade é o excesso de gordura acumulada que representa um risco à saúde e pode ser caracterizada por meio do cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC) (MIETHE *et al.*, 2020). Porém, diferentemente dos adultos, esse cálculo para crianças é dificultado, visto que varia amplamente com a idade ao longo da infância e da adolescência, especialmente durante a puberdade (LITTLETON *et al.*, 2020).

Sabe-se que a taxa de formação de adipócitos é mais rápida no início da vida, de forma que o número de adipócitos de crianças obesas fique cerca de 3 vezes maior do que o normal. Diante disso, um estudo mostra que meninos obesos que conseguiram reduzir seu IMC antes da puberdade, mantendo um peso normal no início da idade adulta, tiveram um risco igual para

diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) ao de meninos sem histórico de sobrepeso ou de obesidade (WEIHRAUCH-BLÜHER & WIEGAND, 2018).

Nas últimas décadas, os índices de obesidade na população entre 2 e 18 anos de idade têm sido crescentes, representando um problema de saúde global (SMITH *et al*, 2020). Em 2015, existiam 107,7 milhões de crianças obesas, prevalência que atingiu 5% entre as crianças em todo o mundo. No mesmo ano, quase 70% das mortes mundiais foram resultado de doenças cardiovasculares (WEIHRAUCH-BLÜHER & WIEGAND, 2018).

Alguns efeitos da obesidade infantil podem ser destacados, como a continuidade na vida adulta e o maior risco para comorbidades, por exemplo doença renal crônica, diabetes mellitus tipo 2 e problemas cardiovasculares, além da maior probabilidade de ocorrência de morte prematura (LEE & YOON, 2018). Ainda, ao comparar obesidade e obesidade grave, tem-se maiores riscos cardiometabólicos e de obesidade adulta no caso da doença grave (SMITH *et al*, 2020).

Uma das principais consequências da obesidade é o surgimento do diabetes do tipo 2 e, semelhantemente à obesidade, sua incidência entre crianças e adolescentes é crescente. Além disso, mais de 50% de crianças obesas possuem, pelo menos, uma anormalidade cardiometabólica, como baixo colesterol HDL, hipertensão e altos níveis de triglicerídeos no sangue. (LEE & YOON, 2018).

O excesso de IMC na infância está associado a fatores de risco elevados para doença cardíaca coronária, incluindo angina estável e infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como o IMC acima da média entre 7 e 13 anos se relaciona a maiores riscos de AVC isquêmico precoce, ou seja, abaixo de 55 anos (BJERREGAARD *et al.*, 2020). Assim, o manejo precoce do sobrepeso e da obesidade, alterando hábitos alimentares e inserindo atividades físicas no cotidiano, é necessário e ideal para evitar maiores danos (LEE & YOON, 2018). Dito isso, este capítulo busca elucidar as consequências cardiometabólicas associadas à obesidade infantil, identificando os fatores de risco e os impactos na vida adulta.

2. EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE INFANTIL

De maneira global, a prevalência da obesidade infantil sofreu um drástico aumento nas últimas 2 a 3 décadas, com um impacto mais devastador em países de baixa a média renda, onde, frequentemente, coexistem a subnutrição e a obesidade infantis (CHUNG *et al.*, 2023). Desde 1980, a obesidade infantil duplicou em mais de 70 países, sendo o crescimento no número de pessoas obesas maior entre crianças e adolescentes do que entre adultos (LEE & YOON, 2018).

Alguns estudos evidenciam que a influência socioeconômica e cultural é mais impactante do que fatores genéticos para o surgimento da obesidade. O aumento da prevalência de obesidade infantil foi superior a 10% em países em desenvolvimento e ainda maior em países desenvolvidos, ultrapassando 20% de crescimento entre 1980 e 2013. Ainda, nos países desenvolvidos, a prevalência entre meninos foi de 16,9% em 1980 para 23,8% em 2013 e entre meninas foi de 16,2% para 22,6% no mesmo período, enquanto, nos países em desenvolvimento, esses números foram de 8,1% para 12,9% entre meninos e de 8,4% para 13,4% entre meninas (LEE & YOON, 2018).

Simplificadamente, o sobrepeso e a obesidade infantil surgem de um desequilíbrio entre consumo e gasto energético, ou seja, quando há um superávit calórico, que resulta em excesso de ganho de peso e de gordura corporal (SMITH *et al.*, 2020). As causas para esse desequilíbrio envolvem fatores ambientais, socioeconômicos, comportamentais e genéticos e diversas mudanças favoráveis ao superávit calórico vêm ocorrendo nos últimos anos, como a maior disponibilidade de alimentos de alto teor energético e pouco nutritivos, decorrente do crescimento das indústrias de *fast-foods*, de refrigerantes e de alimentos ultraprocessados (CAPRIO *et al.*, 2020).

A obesidade é resultado de uma associação de comportamentos, sendo os mais comuns o alto consumo de bebidas com açúcar e de alimentos com muita gordura saturada, pouca ou nenhuma atividade física, estilo de vida sedentário e sono desregulado. Em relação ao sono, o fato de dormir tarde e pouco ao longo dos dias pode contribuir para a obesidade através da alteração na regulação hormonal do apetite e dos padrões alimentares, incluindo lanches e refeições noturnas. Crianças que experimentam sono noturno reduzido desde a infância até a idade escolar possuem risco aumentado para desenvolver sobrepeso e obesidade em comparação a crianças da mesma idade com sono noturno regulado e que dormem o tempo recomendado (SMITH *et al.*, 2020).

Além disso, algumas pesquisas indicam que crianças com maior tempo de exposição a telas consomem mais lanches, bebidas e *fast-foods* e menos frutas e vegetais, bem como se distraem mais no momento da alimentação e, por isso, têm as sensações de saciedade reduzidas (ROBINSON *et al.*, 2017).

3. RISCOS CARDIOMETABÓLICOS ASSOCIADOS À OBESIDADE INFANTIL

A obesidade pediátrica está cada vez mais associada ao desenvolvimento de DM2, de esteatose hepática e de doenças cardiovasculares. Existe uma hipótese, chamada hipótese da expansibilidade adiposa, que sugere que após a capacidade de armazenamento do tecido

adiposo ser excedida, o fluxo de lipídeos para os tecidos não adiposos é aumentado, o que causa lipotoxicidade e leva à resistência insulínica. Algumas fontes indicam que essa resistência em adolescentes obesos está relacionada a uma distribuição particular de gordura abdominal e ao acúmulo de gordura ectópica (CAPRIO *et al.*, 2020).

Sabe-se que a obesidade infantil afeta diferentes tecidos e sistemas do corpo, sendo de destaque o sistema imunológico, que é afetado diretamente e indiretamente, através de alterações no sistema endócrino. Quando a quantidade de gordura acumulada se torna patológica, os adipócitos ficam maiores e ocorre a ativação da resposta imune, resultando em uma inflamação crônica de baixo grau, que pode ser chamada de inflamação metabólica, haja vista a ausência de infecções ou de lesões teciduais. Além disso, as células adiposas produzem leptina e, devido a hipertrofia delas, a quantidade desse hormônio circulante será aumentada, induzindo efeitos pró-inflamatórios, como a liberação de citocinas (MARCUS *et al.*, 2022).

Outra possível consequência encontrada é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que compreende o acúmulo de gordura intra-hepático, esteato-hepatite, fibrose e cirrose e tem sua prevalência aumentada de acordo com o IMC, atingindo 38% dos adolescentes com obesidade. Jovens obesos e com DHGNA apresentam maior resistência à insulina e maior prevalência de pré-diabetes, DM2 e dislipidemia em comparação a jovens obesos sem DHGNA (CAPRIO *et al.*, 2020).

Dentre os fatores de risco relacionados à obesidade, os cardiovasculares estão fortemente associados à resistência insulínica e são comuns entre crianças e adolescentes obesos. O agrupamento desses fatores envolve o metabolismo alterado da glicose, alta pressão sanguínea, os triglicerídeos elevados, os baixos níveis de colesterol HDL e os biomarcadores de inflamação elevados. Graus mais severos de obesidade estão correlacionados a maiores chances de apresentar fatores de risco agrupados, bem como maiores níveis de resistência à insulina (CAPRIO *et al.*, 2020).

Além dos efeitos da inflamação crônica, a hipercolesterolemia de longo prazo tem grande influência no desenvolvimento da aterosclerose. Acredita-se que ela se desenvolva precocemente na infância, sendo uma das manifestações a presença de estrias gordurosas (MARCUS *et al.*, 2022; MCPHEE *et al.*, 2020). As doenças cardiovasculares e a aterosclerose aparecem lentamente ao longo do tempo, por isso é coerente que a mortalidade associada seja maior quando relacionada à obesidade com início na infância ou na adolescência, a depender da continuidade da condição, o que ocorre em cerca de 80% dos casos (MARCUS *et al.*, 2022; CAPRIO *et al.*, 2020).

A obesidade infantil é um marcador de risco já estabelecido para doença cardiovascular aterosclerótica, que é progressiva e tem início na infância, bem como está associada ao dobro de chances de dislipidemia, hipertensão, DM2 e doenças metabólicas, como esteato-hepatite não alcoólica e síndrome do ovário policístico. A hipertensão, a disglícemia, a dislipidemia e a inflamação são todas associadas às alterações vasculares que ocorrem durante a infância (CHUNG *et al.*, 2023; MCPHEE *et al.*, 2020).

A pressão arterial, fator relevante para doenças cardiovasculares, é frequentemente elevada em crianças obesas antes da puberdade. Estima-se que 37% da hipertensão infantil esteja relacionada à obesidade. Além disso, nessas crianças o *nodipping* ocorre com frequência, que é a redução de menos de 10% da pressão sistólica noturna, o que pode estar associado a um aumento da incidência de eventos cardiovasculares em adultos (MARCUS *et al.*, 2022).

Em relação à aptidão cardiorrespiratória, a obesidade, o sedentarismo e a alimentação, por exemplo, podem causar alterações. Diante disso, muitas crianças e adolescentes obesos apresentam menor aptidão cardiorrespiratória em comparação a indivíduos da mesma idade com peso ideal. Porém, estudos mostram que, mesmo em jovens obesos, a melhora na aptidão cardiorrespiratória gera maior saúde cardiovascular, sugerindo que bons níveis de condicionamento físico podem compensar algumas consequências negativas atribuídas à gordura corporal (DROZDZ *et al.*, 2021).

4. EFEITOS DA OBESIDADE INFANTIL NA IDADE ADULTA

Existe uma forte correlação entre obesidades infantil e adulta, já que grande parte das crianças obesas tem sua adiposidade transferida para a idade adulta. Jovens obesos têm 5 vezes mais chances de se tornarem adultos na mesma condição, sendo que, aproximadamente, 55% das crianças obesas continuam obesas na adolescência e cerca de 80% dos adolescentes obesos continuarão obesos quando adultos, principalmente em casos de obesidade grave (DROZDZ *et al.*, 2021).

Muitos adolescentes com obesidade já apresentam comorbidades cardiometabólicas que, geralmente, são iniciadas no início da puberdade. A incidência de hipertensão arterial dislipidemia, DHGNA, hiperinsulinemia e resistência insulínica é significativamente maior em adolescentes obesos em comparação a pessoas da mesma faixa etária não obesas (WEIHRAUCH-BLÜHER *et al.*, 2019). Além disso, em relação à idade adulta, há evidências de que a obesidade pediátrica está ligada ao início precoce de hipertensão, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e outros tipos de morbidade e mortalidade cardiovascular (HORESH *et al.*, 2021).

A obesidade adulta acarreta um risco aumentado de doenças cardiovasculares e o agrupamento de fatores de risco para tais tem sido muito associado à obesidade infantil, incluindo aumento da pressão arterial sistólica, elevação do colesterol LDL e dos triglicerídeos e redução do colesterol HDL. A multiplicidade de fatores de risco para doenças cardiovasculares durante a adolescência pode aumentar, em até 15 vezes, a chance de desenvolver comorbidades cardiometabólicas antes dos 50 anos (DROZDZ *et al.*, 2021).

Em diversos estudos brasileiros, foi evidenciado que os níveis de colesterol na adolescência são de grande importância para doenças cardíacas fatais na idade adulta. Os riscos para DM2, hipertensão, dislipidemia e aterosclerose da artéria carótida entre crianças com sobrepeso ou obesas que se tornaram não obesas na idade adulta foram semelhantes aos de pessoas que nunca foram obesas, porém isso não ocorre para doença cardíaca coronária, em que o risco permanece maior para aqueles que já vivenciaram a obesidade (MARCUS *et al.*, 2022; DROZDZ *et al.*, 2021).

A duração da obesidade está, de maneira independente, associada ao risco de desenvolver DM2, de forma que a cada ano de duração, o risco para diabetes é aumentando em 14%. Da mesma forma, o aumento do IMC aos 7 anos de idade parece estar relacionado a maiores chances de mortalidade por doença cardiovascular na idade adulta (WEIHRAUCH-BLÜHER *et al.*, 2019).

Pesquisas ainda devem ser feitas para esclarecer a extensão em que a obesidade infantil e suas complicações metabólicas aceleram a progressão através dos quatro estágios da aterosclerose, que são disfunção endotelial, acúmulo de lipídeos, formação de placas e ruptura. Alguns estudos sugeriram um ritmo acelerado no envelhecimento vascular entre jovens e adultos obesos com e sem DM2. Ainda, a exposição frequente à resistência insulínica e à disglícemia pode afetar adversamente a remodelação e a função ventricular esquerda em adultos de meia idade (CHUNG *et al.*, 2023).

Para doença arterial coronariana, o risco determinado pela obesidade independe de anormalidade metabólicas. Estudos mostram que homens entre 20 e 30 anos com obesidade, mas metabolicamente saudáveis, possuem risco 3 vezes maior de incidência de doença arterial coronariana em comparação a jovens não obesos. Ao encontro disso, existem evidências de que o IMC da infância e da adolescência pode ser preditivo de morbidade coronariana e cardiovascular de modo independente ao IMC do adulto (HORESH *et al.*, 2021).

Sabe-se que a prevalência de cardiomiopatia em adultos jovens dobrou do final do último século para o início deste. Um estudo mostrou forte associação entre o aumento do IMC e cardiomiopatia, especialmente a forma dilatada, sendo o risco 8 vezes maior para pessoas

com IMC acima de 35kg/m² em comparação a mesma faixa etária com IMC normal (HORESH *et al.*, 2021).

5. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OBESIDADE INFANTIL

O manejo da obesidade pediátrica é focado, predominantemente, em modificações comportamentais familiares, mas existem, também, opções farmacoterapêuticas e cirúrgicas. As intervenções no comportamento envolvem mudanças no estilo de vida, como na nutrição, na prática de exercícios físicos, na redução do sedentarismo e na melhora do sono (MCPHEE *et al.*, 2020).

Alguns ensaios clínicos randomizados mostram que as atuais estratégias de prevenção do sobrepeso e da obesidade infantil não são suficientes em termos de redução do peso a longo prazo. Além disso, os dados são heterogêneos em relação ao tipo, à duração e à intensidade das intervenções e determinados grupos de risco para o desenvolvimento da obesidade não são efetivamente atingidos (WEIHRAUCH-BLÜHER & WIEGAND, 2018).

Sabe-se que na infância são formados hábitos relacionados à alimentação e à atividade física, portanto, as mudanças devem ser iniciadas, preferencialmente, nessa faixa etária. Porém, considerando a imaturidade e a maior vulnerabilidade a influências ambientais de crianças e adolescentes, a perda e a manutenção do peso dentro da faixa ideal podem ser dificultadas (LEE & YOON, 2018).

Assim, diante das altas taxas de não adesão entre os jovens obesos, o complemento com tratamentos farmacológicos pode ser uma estratégia eficaz para pacientes pediátricos. Dentre as opções de fármacos, tem-se o orlistat, que é um inibidor da lipase pancreática, portanto limita a absorção de gordura no intestino e gera uma modesta perda de peso. Além desse, estudos recentes que utilizam setmelanotida, que é um agonista de MC4R, têm evidenciado resultados positivos para redução de peso, especialmente, em portadores de mutações nos genes MC4R, POMC e receptor de leptina (CAPRIO *et al.*, 2020).

Com a perda de peso, é esperado que haja redução da deposição de lipídeo ectópico, revertendo a presença de alguns fatores de risco já mencionados. Uma variedade de estudos combinando modificações na dieta, atividade física e terapia orientada para a família demonstraram que uma perda de peso modesta, ou até parar de ganhar peso, pode melhorar diversos fenótipos metabólicos (CAPRIO *et al.*, 2020).

Diante dos desafios, é fato que prevenir é melhor do que tratar. Assim, deve-se impedir que a obesidade seja desenvolvida, tendo em foco as crianças e os adolescentes com maior risco. Alguns estudos mostram que crianças com sobrepeso aos 5 anos de idade possuem maior risco

de se tornarem obesos entre 5 e 14 anos e outra pesquisa evidenciou que crianças acima do peso têm maior propensão para reduzir o IMC, enquanto as com peso normal ou obesidade continuaram com o mesmo IMC ao longo do ano de acompanhamento. Esses resultados confirmam o fato de que a prevenção focada em indivíduos com sobrepeso, ou seja, com risco de se tornarem obesos pode ser mais efetiva do que tratar indivíduos já obesos (LEE & YOON, 2018).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que o número de crianças e de adolescentes obesos é crescente quando se compara a atualidade com as décadas passadas. Da mesma forma, ocorreu aumento nos índices de comorbidades associadas à obesidade, como alterações cardiometabólicas e jovens diagnosticados com DM2. Isso pode ser resultado das mudanças cotidianas que ocorreram ao longo do tempo, incluindo a disponibilidade de alimentos ultraprocessados e as tecnologias que induzem ao sedentarismo.

Dentre as consequências da obesidade, pode-se destacar inflamação crônica, DM2, hipertensão, DHGNA, dislipidemia e alterações cardiovasculares. Em relação aos fatores de risco cardiometabólicos, tem-se uma forte relação com a resistência insulínica, que aparece, frequentemente, na infância e na adolescência de indivíduos obesos. Assim, a relação da obesidade infantil como marcador de risco para problemas cardiovasculares já é bem estabelecida, haja vista a progressão lenta e gradual de doenças que envolvem alterações vasculares.

Diante disso, tendo em vista que a maior parte das crianças e dos adolescentes obesos continuarão com a condição na vida adulta e que, quanto mais cedo a progressão da doença for interrompida, menores serão os danos ao organismo, torna-se extremamente necessário a prevenção e o tratamento da obesidade infantil. Dessa forma, estudos que visem ampliar as técnicas e a eficácia de medidas preventivas devem ser explorados, de modo a reduzir a prevalência da doença em questão e, consequentemente, eliminar fatores de risco que os atingiriam na vida adulta.

REFERÊNCIAS

- BJERREGAARD, L. G.; ADELBORG, K.; BAKER, J. L. Change in body mass index from childhood onwards and risk of adult cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, fev. 2019.
- CAPRIO, S.; SANTORO, N.; WEISS, R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nature Metabolism*, v. 2, n. 3, p. 223–232, mar. 2020.

CHUNG, S. T.; KRENEK, A.; MAGGE, S. N. Childhood Obesity and Cardiovascular Disease Risk. 31 maio 2023.

DROZDZ, D. et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 4176, 22 nov. 2021.

HORESH, A. et al. Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood—a Systematic Review. *Current Obesity Reports*, 5 maio 2021.

LEE, E. Y.; YOON, K.-H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Frontiers of medicine*, v. 12, n. 6, p. 658–666, 2 out. 2018.

LITTLETON, S. H.; BERKOWITZ, R. I.; GRANT, S. F. A. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 1 out. 2020.

MARCUS, C.; DANIELSSON, P.; HAGMAN, E. Pediatric obesity—Long-term consequences and effect of weight loss. *Journal of Internal Medicine*, v. 292, n. 6, 5 ago. 2022.

MCPHEE, P. G.; SINGH, S.; MORRISON, K. M. Childhood Obesity and Cardiovascular Disease Risk: Working Toward Solutions. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 36, n. 9, jul. 2020.

MIETHE, S. et al. Obesity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 4, p. 685–693, 1 out. 2020.

ROBINSON, T. N. et al. Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics*, v. 140, n. Supplement 2, p. S97–S101, 2017.

SMITH, J. D.; FU, E.; KOBAYASHI, M. A. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 16, n. 1, p. 351–378, 2020.

WEIHRAUCH-BLÜHER, S.; SCHWARZ, P.; KLUSMANN, J.-H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*, v. 92, p. 147–152, mar. 2019.

WEIHRAUCH-BLÜHER, S.; WIEGAND, S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Current Obesity Reports*, v. 7, n. 4, p. 254–259, 13 out. 2018.

CAPÍTULO IV

A CAPSULITE ADESIVA COMO COMPLICAÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA DO DIABETES MELLITUS

ADHESIVE CAPSULITIS AS A MUSCULOSKELETAL COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA379.1123-4

Victor Hugo Martins Paula da Silva ¹

Paulo Henrique Silva ²

Dalbert Samuel Dutra ³

Álvaro Linhares Bandeira ⁴

¹ Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

² Enfermeiro com Residência em Urgência e Emergência pela FHEMIG e acadêmico de Medicina, Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

³ Acadêmico de Medicina - Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

⁴ Médico pela Universidade Federal de Paraíba (UFPB)

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica, altamente prevalente, que está associada a complicações em todo o corpo. Em 2019, estimava-se que a condição afetava cerca de 9.3% da população mundial e essa prevalência, em constante crescimento, tem a previsão de acometer 10.3% da população em 2045. O DM do tipo 2 é o mais prevalente, sendo responsável por até 95% dos casos e o grau de resistência à insulina (RI) nesses pacientes é variável (COLAGIURI, 2021; CHOI et al., 2022).

Os pacientes com DM estão sujeitos a complicações macro e microvasculares. Dentro das microvasculares, além da retinopatia, da nefropatia e da neuropatia, as manifestações musculoesqueléticas devem ser, também, levadas em consideração. Com a progressão do DM, as articulações, os nervos, os músculos e os tendões podem ser afetados, gerando acometimento significativo da qualidade de vida desses pacientes (PETRIE et al., 2018).

Sabe-se que os pacientes com DM têm um risco elevado para o acometimento do ombro, desenvolvendo, por exemplo, a capsulite adesiva (CA) em decorrência de complicações musculoesqueléticas. Os mecanismos que levam a essa condição ainda não estão bem esclarecidos, mas sabe-se que a hiperglicemia a longo prazo, o acúmulo de polióis, a injúria induzida por produtos de glicação avançada (AGEs), o aumento da permeabilidade vascular e o estresse oxidativo, podem promover tanto a lesão direta dos tecidos conectivos da articulação, como a neuropatia periférica ou autonômica, comprometendo o ombro de pacientes diabéticos (ALABDALI et al., 2020; PETRIE et al., 2018).

A capsulite adesiva do ombro é descrita como um processo patológico em que o corpo produz uma quantidade excessiva de tecido cicatricial ou aderências na articulação glenoumeral, levando à rigidez, à dor e à disfunção, com limitação principalmente dos movimentos de rotação externa, abdução no plano da escápula e flexão. A condição tende a ser autolimitada, resolvendo-se em 1 a 3 anos, porém em 20 a 50% dos pacientes, os sintomas podem estar presentes por mais tempo (ZREIK et al., 2016; LE et al., 2017).

A incidência na população geral da CA é de 3 a 5%, podendo ser mais comum em mulheres e com o pico de idade por volta dos 59 anos, porém, em pacientes diabéticos, a incidência pode chegar a 20% (LE et al., 2017). Portanto, o presente capítulo tem como objetivo elucidar os mecanismos fisiopatológicos que integram as duas condições, bem como analisar a influência da duração do DM e do controle dos níveis de HbA1c no desenvolvimento e na progressão da capsulite adesiva.

2. APRESENTAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA CAPSULITE ADESIVA EM PACIENTES DIABÉTICOS

A capsulite adesiva pode ser dividida de acordo com o período de progressão, sendo que nas 10 a 36 primeiras semanas tem-se o período de dor, entre 4 e 12 meses tem-se o período de rigidez e o período de recuperação, naqueles que não têm a condição prolongada, refere-se ao intervalo de 5 meses e 2 anos após o diagnóstico. Dentre as queixas mais comuns, os pacientes referem dificuldade para elevar o braço acima e atrás da cabeça, bem como a dor noturna, limitando o paciente a sustentar atividades devido à dor, sem a presença de qualquer fator causal. O membro não dominante parece ser mais afetado, porém ambos podem estar acometidos. Os pacientes comumente referem uma dor elevada caso o braço for tracionado ou sofra movimentos passivos bruscos (MOHANAKRISHNAN, 2016; WHELTON & PEACH, 2017).

Estima-se que a incidência da CA em pacientes é de duas a quatro vezes maior em diabéticos do que em não diabéticos, atingindo 71.5% em pacientes com DM2 com a glicemia mal controlada e com níveis de HbA1c perto de 9%. Além disso, a CA pode ser um sintoma que indica a presença de pré-diabetes em até 32.95% e a presença de DM não diagnosticada em até 38.6% (MOHANAKRISHNAN, 2016).

Ebadi et al., 2021, avaliaram a incidência de doenças musculoesqueléticas em pacientes diabéticos (n=600), identificando que a prevalência dessas complicações foi pronunciada em pacientes acima de 50 anos e naqueles com DM2, com duração da doença acima de cinco anos e com níveis de HbA1c acima de 7%. As mulheres pareceram ser levemente mais afetadas (54.5%) em relação aos homens (45.3%) e a CA foi a segunda condição musculoesquelética

mais prevalente, presente em 20% dos pacientes, perdendo apenas para a osteoartrite, que esteve presente em 23.5% (EBADI et al., 2021).

Zreik et al., 2016, conduziram uma meta-análise para identificar a prevalência entre as duas condições, evidenciando que a prevalência de diabéticos dentre os pacientes com CA variou entre 20 e 40% e, por outro lado, a prevalência de pacientes com CA dentre a amostra de diabéticos variou entre 6.70% e 29.61%.

Rai et al., 2019, analisaram 135 pacientes com CA idiopática, entre 30 e 65 anos, excluindo pacientes com histórico de DM ou tomando qualquer medicação antidiabética. A amostra foi submetida ao teste oral de tolerância à glicose, identificando que 15.5% dos pacientes com CA idiopática eram pré-diabéticos e 27.4% eram diabéticos não diagnosticados. Portanto, justifica-se o rastreamento da DM em pacientes com CA, uma vez que essa manifestação pode acelerar o diagnóstico e proporcionar o estabelecimento do tratamento, atenuando a progressão da doença.

O DM não se limita apenas a um fator de risco para a CA, já que, quando a CA está presente em pacientes diabéticos, esses tendem a experimentar um pior prognóstico. Em diabéticos, a CA torna-se uma condição de mais difícil tratamento, além de proporcionar uma dor mais severa, uma maior redução na amplitude de movimento passivo e um maior comprometimento da função, quando comparados aos não diabéticos (MOHANAKRISHNAN, 2016).

3. MECANISMO FISIOPATOLÓGICOS QUE INTEGRAM A CAPSULITE ADESIVA E O DIABETES MELLITUS

O mecanismo da CA ainda não está completamente elucidado, bem como sua associação fisiopatológica com o DM, contudo, aceita-se que a CA é resultado de uma fibrose proliferativa resultante de uma inflamação crônica. Macroscopicamente, ocorre a redução e o congestionamento do espaço articular, principalmente ao redor do ligamento coracoumeral e do ligamento glenoumeral médio. Microscopicamente, a cápsula apresenta elevado nível de fibroblastos, mastócitos, macrófagos e células T, bem como a sinovite está associada à proliferação do fator de crescimento fibroblástico (FGF), as citocinas inflamatórias e as interleucinas (WHELTON & PEACH, 2017).

Na CA, assim como na Contratura de Dupuytren, que também tem prevalência elevada em diabéticos, a proliferação de fibroblastos envolve principalmente o colágeno dos tipos I e III. A diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos é responsável pela contratura articular na CA. Os níveis de metaloproteinases de matriz (MMPs) estão alterados, afetando o remodelamento cicatricial, MMP-1 e 2 estão reduzidos, enquanto os fatores inibidores de MMPs

estão aumentados, como TIMP-1 e 2. Portanto, a CA resulta num desequilíbrio entre a degradação de matriz extracelular, a regeneração e a remodelação (LE et al., 2017).

Em relação ao processo inflamatório, tem-se que a CA é primariamente um processo inflamatório (expresso já no início da fase de dor), que eventualmente progride para alterações relacionadas à fibrose. Entre as citocinas inflamatórias aumentadas no processo, tem-se IL-1a, IL-1b, TNF-a, COX-1 e COX-2 nos tecidos capsulares e da bursa de pacientes com CA. Dentre as células do sistema imune aumentado, a suprarregulação de mastócitos provavelmente faz o intermédio entre a inflamação e o processo fibrótico, por meio da estimulação da proliferação de fibroblastos. Além disso, marcadores de vasos sanguíneos (CD34) e fatores receptores do crescimento nervoso, bem como outras citocinas, como VEGF e ERK, estão aumentados, induzindo a neoangiogênese e a neoinervação, o que pode justificar a dor exacerbada com a progressão da doença (REDLER & DENNIS, 2019; LE et al., 2017).

Uma das consequências frequentemente observadas na DM é a adiposidade visceral, que promove a perpetuação de um estado inflamatório generalizado, que estimula a secreção de fatores como TNF-a e IL-6, além de, devido à inflamação crônica, levar ao acúmulo excessivo de colágeno e de outros componentes de matriz, alterando a arquitetura tecidual. Portanto, o paciente diabético tem a persistência do estado inflamatório, que contribui para o desenvolvimento e a progressão da CA (ZREIK et al., 2016).

A leptina, um peptídeo anorexígeno, parece ter um papel fundamental na modulação de processos que envolvem a proliferação de fibroblastos e tem perfil inflamatório. A concentração de leptina no líquido subacromial parece estar positivamente associada aos níveis de movimentação da articulação. Já em relação ao perfil inflamatório, baixas concentrações de leptina favorecem a suprarregulação de IL-10, IL-1 e IL-13, mas sem impacto em IL-1b e IL-4. Portanto, a leptina, que está reduzida em pacientes com DM e também se mostrou reduzida no líquido subacromial de pacientes com rigidez do ombro, quando comparados ao controle, parece ser um dos fatores que correlaciona as duas condições (KO et al., 2022).

Entre outros fatores que coexistem na DM e na CA, a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), uma proteína que facilita a migração transmembrana de leucócitos, está aumentada no tecido capsular e no líquido sinovial de pacientes com CA, bem como também está elevada em pacientes diabéticos. Além disso, estudos têm demonstrado que a presença elevada de AGEs resulta em mudanças na organização microestrutural das fibras de colágeno, que promovem alterações nas propriedades biomecânicas dos tendões. Esses dois fatores são fortes hipóteses para a integração molecular entre as duas condições, justificando o fato de pacientes diabéticos nem sempre seguirem a história natural da doença, com resolução em até 2-3 anos e mais

frequentemente necessitarem de intervenções (LE et al., 2017; ZREIK et al., 2016; WHELTON & PEACH, 2017).

4. O TRATAMENTO DA CA E A INFLUÊNCIA DA DM

Por mais que a CA seja considerada uma doença autolimitada, diversos pacientes sofrem a longo prazo, chegando a relatar desconforto em até seis anos após o diagnóstico. Atualmente, existem diversas modalidades de tratamento, como reabilitação, medicação, ondas de choque, fisioterapia e também a cirurgia, contudo, não existe um consenso acerca de um método totalmente efetivo (KO et al., 2022).

Para os pacientes nos estágios iniciais da CA, a fisioterapia apresenta-se como opção de primeira linha, que pode ser combinada com outras modalidades de tratamento, sendo que, para os pacientes refratários após quatro meses de tratamento não cirúrgico, opções mais agressivas devem passar a ser consideradas. O uso de AINEs, apesar de gerar reações adversas, como náuseas e dores de cabeça, é recomendado a curto prazo para alívio da dor durante os estágios inflamatórios iniciais, promovendo, portanto, alívio da dor, mas sem melhora significativa na mobilidade do ombro (LE et al., 2017).

O uso da corticoterapia oral (prednisona 30mg, durante três semanas) parece promover alívio da dor por até 3 semanas, sendo que não foi sustentado até 6 semanas e a observação a partir de 12 semanas parece demonstrar nenhuma diferença em relação ao grupo placebo. O uso de 10mg de prednisona via oral por quatro semanas, seguido de 5mg por 2 semanas apresentou resultados ainda menos significativos. Por outro lado, a injeção intra-articular de corticoide oferece um alívio rápido da dor e superior em relação ao uso oral, o uso de uma a três injeções de triancinolona 40mg levou à melhora dos sintomas da dor em 77% em comparação a 46% no grupo tratado apenas com fisioterapia diária duas vezes na semana, mantendo-se a diferença por até um ano de seguimento (LE et al., 2017; REDLER & DENNIS, 2019).

Além disso a injeção de hialuronato de sódio também pode ter benefícios. A combinação de 20mg de hialuronato de sódio com 20mg de triancinolona e fisioterapia evidenciou resultados melhores do que apenas a triancinolona associada à fisioterapia. O bloqueio do nervo supraescapular é outra opção, sendo recomendado por alguns autores quando o paciente é refratário a injeções intra-articulares de corticoide. Por fim, a hidrodilatação com associação de corticosteroides e a crioterapia de corpo completo associada à fisioterapia conferem outras opções para o tratamento não cirúrgico (LE et al., 2017; REDLER & DENNIS, 2019).

O manejo cirúrgico envolve diversas opções, entre elas a manipulação articular sob anestesia (MAA), a liberação capsular por meio da artroscopia e a capsulotomia aberta. Estima-se que a artroscopia fornece a visualização direta da anatomia do tecido patológico através de uma técnica minimamente invasiva, sob a mesma anestesia aplicada na MAA, porém com resultados melhores e mais controlados. Quando os manejos supracitados falham em promover o alívio dos sintomas em um período entre 9 e 12 meses, a intervenção cirúrgica está indicada (REDLER & DENNIS, 2019; WHELTON & PEACH, 2017).

Barbosa et al., 2017, compararam os resultados do tratamento da CA em pacientes diabéticos e não diabéticos, em uma amostra de 210 pacientes. No primeiro momento os pacientes foram submetidos à fisioterapia e 63% receberam ao menos uma injeção de corticoide, sendo que 53% dos pacientes responderam bem ao tratamento conservador. A falha ao tratamento de corticoide injetável e à fisioterapia foram mais prevalentes em pacientes diabéticos (70%) em relação aos não diabéticos. Posteriormente, daqueles que foram submetidos à cirurgia, 25% dos pacientes diabéticos necessitaram de intervenções futuras, em comparação a 10% nos pacientes não diabéticos (BARBOSA et al., 2019).

Portanto, estima-se que em pacientes diabéticos, a injeção com corticoides pode ser menos efetiva. Em relação à artroscopia, tanto pacientes diabéticos como não diabéticos experimentam benefícios, contudo naqueles não diabéticos o alívio inicial tende a ser melhor que nos pacientes diabéticos, bem como as chances de intervenções futuras e complicações são reduzidas. Contudo, permanecem incertas as definitivas consequências do DM em relação ao prognóstico geral e ao tratamento (BARBOSA et al., 2019; WHELTON & PEACH, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A capsulite adesiva pode ser uma complicação musculoesquelética em decorrência da diabetes mellitus, proporcionando disfunção e dor severa nesses pacientes. Infelizmente a CA e outras manifestações musculoesqueléticas do DM recebem pouca importância, em comparação a outras complicações. Contudo, é importante salientar que a progressão da DM, o longo período de doença e a falta de controle da glicemia e da HbA1c parecem predispor os pacientes diabéticos à CA, mas também a CA pode ser um indicativo de uma DM não diagnosticada ou até mesmo de pré-diabetes, justificando o screening dos pacientes com CA para a DM e vice-versa.

A epidemiologia das duas condições, quando associadas, confirma que a relação é bilateral, sendo a DM um fator de risco importante para o desenvolvimento da CA. A fisiopatologia das duas condições parece se associar em diversos aspectos, como na relação entre a condição inflamatória e as moléculas que promovem a proliferação com a diferenciação

de fibroblastos em miofibroblastos, que geram um desequilíbrio entre a regeneração, a degradação e a modelação dos componentes da matriz extracelular.

De acordo com a evolução das atuais evidências, o tratamento, levando em consideração a CA e a DM, passa a evoluir e, portanto, é evidente que mais trabalhos são necessários para a melhor elucidação do tema, o que reverbera também no bem-estar do paciente com o diagnóstico estabelecido.

REFERÊNCIAS

ALABDALI, L. et al. What Is the Diagnosis in Patients with Type 2 Diabetes Who Have a Painful Shoulder? Results from a Prospective Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 12, p. 4097, 18 dez. 2020.

BARBOSA, F. et al. Chronic adhesive capsulitis (Frozen shoulder): Comparative outcomes of treatment in patients with diabetes and obesity. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, v. 10, n. 2, p. 265–268, mar. 2019.

CHOI, J. H.; KIM, H.-R.; SONG, K.-H. Musculoskeletal complications in patients with diabetes mellitus. *The Korean Journal of Internal Medicine*, v. 37, n. 6, p. 1099–1110, 1 nov. 2022.

COLAGIURI, S. Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 50, n. 3, p. 319–336, set. 2021.

EBADI, S. A. et al. Relationship of musculoskeletal diseases with microvascular and macrovascular complications in patients with diabetes in Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, p. 102272, set. 2021.

KO, J.-Y. et al. Decreased Expression of Leptin among Patients with Shoulder Stiffness. *Life (Basel)*, v. 12, n. 10, p. 1588–1588, 12 out. 2022.

LE, H. V. et al. Adhesive Capsulitis of the Shoulder: Review of Pathophysiology and Current Clinical Treatments. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405218/>>.

MOHANAKRISHNAN, J. Diabetes and Shoulder Adhesive Capsulitis. *International Journal of Physiotherapy*, v. 3, n. 4, 1 ago. 2016.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, v. 34, n. 5, p. 575–584, 2018.

RAI, S. K. et al. Is it necessary to screen patient with adhesive capsulitis of shoulder for diabetes mellitus? *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 8, n. 9, p. 2927–2932, 30 set. 2019.

REDLER, L. H.; DENNIS, E. R. Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 27, n. 12, p. e544–e554, jun. 2019.

WHELTON, C.; PEACH, C. A. Review of diabetic frozen shoulder. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, v. 28, n. 3, p. 363–371, 1 nov. 2017.

ZREIK NASRI, H. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 2016.

CAPÍTULO V

A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA SOBRE O FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

THE INFLUENCE OF GLUTAMINE SUPPLEMENTATION ON IMMUNE SYSTEM FUNCTION

DOI: 10.51859/AMPLA.AMA379.1123-5

Giovanna Leone Silva Guedes ¹

Luiza Garcia de Luca ¹

Fernanda de Assis Marquez ²

Fernanda Resende Buldrini Barbosa ²

¹ Acadêmicas de Medicina – Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT)

² Acadêmicas de Medicina – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

1. INTRODUÇÃO

A formação do conhecimento na área da saúde é baseada em condições que reforcem o modelo biopsicossocial na determinação dos processos fisiológicos e fisiopatológicos do organismo humano e das doenças que o acometem (Mota e Schraiber, 2014). Nesse sentido, na cronologia da Medicina, o conhecimento técnico-científico foi desenvolvido com o objetivo de satisfazer os anseios e as demandas de uma sociedade cada vez mais integrada, a qual tem como prioridades a qualidade de vida e o bem-estar. Dessa forma, a produção do conhecimento, especialmente aquele ligado às Ciências Médicas, tem como objetivo alicerçar que a sociedade hodierna seja beneficiada em sua integralidade.

Na contemporaneidade, a suplementação no campo esportivo e em áreas específicas da medicina despontou como uma estratégia efetiva na melhoria da performance e na alteração do prognóstico de alguns pacientes (Barreto e Meira, 2020). Uma estratégia específica que vem sendo muito considerada é a instituição da glutamina como um suplemento alimentar, sobretudo em situações em que o indivíduo se apresenta em situações de catabolismo. Muitos estudos vêm considerando-a como um aminoácido condicionalmente essencial, haja vista que em situações catabólicas, como grandes cirurgias e exercícios intensos, a demanda do organismo por esse nutriente fica descompensada (Iorio e Avelaneda, 2016).

Complementarmente a isso, sabe-se que quando o organismo se encontra em um estado hipercatabólico, a integridade e a funcionalidade do sistema imune são comprometidas (Aleluia et al., 2016). Essas situações são provocadas quando não há uma adaptação fisiológica aos agentes estressores, os quais assumem diversas formas, como o exercício físico prolongado e

extenuante, pós cirurgias e até mesmo o estresse rotineiro. Muitos estudos relatam a utilização da glutamina como um substrato essencial para os macrófagos realizarem sua função fagocítica e citotóxica, além de também ser utilizada na produção de linfócitos e na atividade fagocítica de neutrófilos (Leandro et al., 2006).

Nesse sentido, a instituição de dietas imunomoduladoras, com foco na imunonutrição, vem se apresentando como uma tendência na busca por qualidade de vida, sobretudo em pacientes com demandas metabólicas específicas. Essa alternativa dietética é apontada como uma terapêutica eficaz nos processos de autorregulação do sistema imune, visto seu comprometimento em decorrência da inflamação mediada por citocinas e pela formação de espécies reativas de oxigênio (Gomes et al, 2020).

2. FISILOGIA E METABOLISMO DA GLUTAMINA

A primeira investida sobre o papel biológico da glutamina foi realizada por Hlasiwetz e Habermann em 1873, a qual confirmou sua importância dentro da fisiologia do organismo humano. Posteriormente, outros autores, como Krebs, demonstraram que o aminoácido seria fundamental em processos celulares, como os de proliferação e os de produção de moléculas nitrogenadas (Cruzat et al., 2009). Nesse contexto, a glutamina assume o título de aminoácido mais abundante no corpo humano, correspondendo a 20% do total de aminoácidos livres circulantes e 60% dos aminoácidos intracelulares livres. Além disso, possui papel fundamental na modulação da resposta inflamatória, na manutenção do equilíbrio ácido-base e pode ser utilizada como substrato energético em condições de déficit calórico (Schmitt e Araujo, 2018).

Recentemente, sua classificação como aminoácido não essencial tem sido questionada, haja vista que, em situações de estresse metabólico, a síntese de glutamina não supre a demanda exigida pelo organismo (Gomes et al., 2020). Ainda nesse aspecto, a disponibilidade sistêmica desse aminoácido é determinada pelo equilíbrio entre a produção endógena, sobretudo no tecido muscular, e seu uso por órgãos consumidores de glutamina, em especial os intestinos e o sistema imune (Martins, 2016).

Bioquimicamente, duas enzimas são responsáveis pela produção de glutamina a partir do glutamato ou por sua degradação, também em glutamato, são elas a glutamina sintase e a glutaminase, respectivamente. A partir do glutamato, amônia e trifosfato de adenosina (ATP), a glutamina sintase, uma aminotransferase que está amplamente distribuída no organismo, produz a glutamina que irá ser utilizada por diversos tecidos corporais. Inversamente, a glutamina pode ser hidrolisada em glutamato e amônio pela enzima glutaminase, ficando disponível para ser ressintetizada (Cruzat et al., 2009).

Sabe-se que situações de estresse metabólico (exercício físico extenuante, pós-operatório, restrição calórica e traumas) elevam os níveis de hormônios catabólicos, como a corticosterona e adrenalina. Esses hormônios são responsáveis por induzir a degradação proteica e a liberação específica de determinados aminoácidos, dentre eles, a glutamina, o que compromete a atuação de componentes específicos do sistema imunológico, como os macrófagos e linfócitos (Leandro et al., 2006). Nesse sentido, a suplementação de glutamina nessas situações foi pensada como uma tentativa de recuperar o sistema imune dos indivíduos que estão submetidos a esse estresse metabólico (Sanches et al., 2018).

3. FISILOGIA DO SISTEMA IMUNE

O sistema imune pode ser entendido como um componente do organismo humano, composto por células e moléculas com funções especializadas, que atua na defesa contra possíveis agressores à homeostase fisiológica do corpo (Reis, 2021). Esse sistema é ramificado em uma linha de defesa inata e outra linha de defesa adaptativa, as quais atuam de forma sinérgica para manter a integridade do organismo contra os agentes agressores. Por sua vez, as respostas inatas são mediadas por células basais da linhagem mieloide da medula óssea e por células Natural Killer, enquanto as respostas adaptativas são desencadeadas tardiamente, sendo compostas por linfócitos (B e T), interleucinas e imunoglobulinas (Nascimento, 2018).

A imunidade inata é representada por defesas físicas, químicas e biológicas, além de células e moléculas especializadas, sendo capaz de fornecer uma resposta rápida e padronizada a uma grande gama de imunógenos. No que se refere aos mecanismos pelos quais a resposta inata atua, a fagocitose, a liberação de substâncias inflamatórias e a ativação do sistema complemento se destacam (Cruvinel et al., 2010).

Em contraponto, a imunidade adaptativa depende da ativação de células específicas, como os linfócitos, e de moléculas por eles produzidas, como as citocinas e as imunoglobulinas. Fisiologicamente, esse tipo de resposta envolve, principalmente, a produção de anticorpos contra o agente agressor, possuindo a especificidade, a diversidade de reconhecimento e a memória como principais características (Mesquita Júnior et al., 2010).

Nesse contexto, a regulação do sistema imunológico é uma pauta de bastante interesse nas áreas médicas. Um dos componentes que atuam sobre o funcionamento imune é o processo de regulação emocional, sobretudo o estresse (Silveira e Teixeira, 2021). A exposição do organismo a uma situação estressora faz com que a produção de noradrenalina e glicocorticoides seja aumentada, resultando em um ambiente catabólico, o qual influencia

negativamente o sistema imunológico, reduzindo tanto a resposta imune inata, quanto a resposta adaptativa (Neca et al., 2022).

4. EFEITOS DA GLUTAMINA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A terapia nutricional despontou como uma forma de tratamento para pacientes com o sistema imune comprometido, complementando o ramo da imunomodulação. Com o objetivo de resgatar a competência imunológica, a imunonutrição vem sendo utilizada em vários cenários clínicos, desde os mais leves até os mais graves (Sousa et al, 2015). Se tratando especificamente da glutamina, o desbalanço entre sua utilização e sua produção, comum em situações de estresse metabólico, já se provou ser negativo para o funcionamento adequado do sistema imunológico (Sanches et al., 2018).

Um viés de grande importância é o cenário da Medicina Esportiva. Muitos atletas, sobretudo aqueles praticantes de musculação, apresentam uma grande demanda metabólica de glutamina, haja vista que o exercício resistido provoca uma depleção das reservas do organismo e induz uma inflamação como resposta aos estímulos da atividade física (Aleluia et al., 2016). Entretanto, a utilização exógena do aminoácido possui controvérsias quanto a sua efetividade, com resultados conflitantes sobre sua eficácia sendo relatados em estudos acerca da recuperação muscular com a inserção da glutamina no plano alimentar (Fernandes, 2018).

Clinicamente, estudos em grandes centros permitiram observar que a suplementação de glutamina, na dose de 20-25g/dia, foi eficaz na melhora de pacientes críticos, reduzindo o tempo de internação e dos custos hospitalares, por meio da melhora do balanço de nitrogênio e da manutenção da integridade da membrana intestinal (Sousa et al., 2015). Ademais, foi relatado que alguns pacientes na terapia intensiva responderam positivamente à utilização de glutamina exógena, apresentando aumento de monócitos, e redução de células T regulatórias e do número de infecções hospitalares (Martins, 2016).

No sistema imunológico, os estudos indicam que a glutamina estimula a produção de linfócitos B e T, além de imunoglobulina A (IgA), ressaltando que quantidades adequadas desse aminoácido no organismo permitem uma maior eficiência no funcionamento do sistema imunológico em ambientes metabólicos estressores (Sanches et al., 2018). Outros efeitos adicionais que a glutamina exerce no organismo foram descritos em experimentos *in vivo*, como a participação na biossíntese de nucleotídeos e outras biomoléculas, as quais modulam a ação de leucócitos e macrófagos por meio da concentração de citocinas circulantes (Schmitt e Araujo, 2017).

Por fim, outra forma de atuação da glutamina sobre o sistema imune envolve a modulação positiva da síntese de glutathione. É uma das moléculas antioxidantes mais importantes e amplamente distribuídas em praticamente todas as células do corpo humano, desempenhando um papel crucial em reações químicas do metabolismo fisiológico. Especificamente sobre o sistema imunológico, a glutathione estimula a produção e a atuação dos linfócitos, além de reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais estão associadas com doenças crônicas e autoimunes (Aleluia et al., 2016; Neca et al., 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o que foi apresentado nesse capítulo, chega-se à conclusão de que a suplementação de glutamina ainda suscita dúvidas quanto a sua real eficácia. A inserção desse aminoácido na dieta de determinados pacientes promove uma melhora do sistema imunológico, possibilitando uma maior atuação das respostas imunes contra agentes agressores e na melhora de estados inflamatórios. Contudo, em outras situações, não há relatos de melhora clínica ou bioquímica nos exames laboratoriais.

Dessa forma, a terapia nutricional com glutamina pode ser vista como uma alternativa em contextos específicos, sendo uma boa opção nos casos em que o tratamento convencional ou o plano dietético necessitem de uma complementação com foco na modulação do sistema imunológico.

REFERÊNCIAS

ALELUIA, M. ÁUREA DA C.; MENDES, J. P. C.; SILVA, A. Q. G. DA. Efeitos da suplementação de glutamina sobre o sistema imune em atletas submetidos ao treinamento excessivo: uma revisão sistemática. RBNE - Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, v. 10, n. 60, p. 619-626, 8 ago. 2016.

BARRETO, V. C. DAS C.; MEIRA, L. L. P. Resposta ergogênica e imunológica da suplementação de glutamina: Uma revisão. RBNE - Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, v. 14, n. 86, p. 318-330, 20 maio 2021.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008>. Acesso em: 20 mar. 2023.

CRUZAT, Vinicius Fernandes; PETRY, Éder Ricardo; TIRAPÉGUI, Julio. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 15, n. 5, p. 392-397, out. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1517-86922009000600015>. Acesso em: 20 mar. 2023.

FERNANDES, Debora Soares. A utilização da glutamina como suporte nutricional para praticantes de atividade física. 2018. 21 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/12622>

GOMES, Amanda Lauwilsa Miranda et al. Efeitos da suplementação de arginina, glutamina e ômega-3 sobre a resposta inflamatória e estado nutricional de pacientes oncológicos. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 5, p. e193953285, 5 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i5.3285>. Acesso em: 20 mar. 2023.

IORIO, M. C.; AVELANEDA, E. F. GLUTAMINA COMO AMINOÁCIDO CONDICIONAMENTE ESSENCIAL PARA AUMENTO DO SISTEMA IMUNE. *Unoesc & Ciência - ACBS*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 175–180, 2016. Disponível em: <https://periodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/11059>. Acesso em: 20 mar. 2023.

LEANDRO, Carol Góis et al. Efeito da L-Glutamina sobre o perfil leucocitário e a função fagocítica de macrófagos de ratos estressados. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 4, p. 437-444, ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1415-52732006000400003>. Acesso em: 20 mar. 2023.

MARTINS, Paulo. Glutamine in critically ill patients: is it a fundamental nutritional supplement? *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20160022>. Acesso em: 20 mar. 2023.

MESQUITA JÚNIOR, Danilo 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, out. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042010000500008>. Acesso em: 20 mar. 2023.

MOTA, André; SCHRAIBER, Lilia Blima. Medicina sob as lentes da História: reflexões teórico-metodológicas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 4, p. 1085-1094, abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.16832013>. Acesso em: 20 mar. 2023.

NASCIMENTO, Manoel Andreson Bezerra. EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA EM PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS NO EXERCÍCIO FÍSICO INTENSO. 2018. 24p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Educação Física, Faculdade de Educação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/31560>. Acesso em: 20 mar. 2023.

NECA, Cinthia Silva Moura et al. A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 8, p. e539118291, 28 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.18291>. Acesso em: 20 mar. 2023.

REIS, Frances da Silva. Micronutrientes: uma revisão sobre a sua relação com o sistema imunológico, biodisponibilidade e fortificação nos alimentos. 2021. 17p. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação) – Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos com Ênfase em Alimentos Funcionais, Faculdade de Educação, Instituto Federal de Santa Catarina, Xanxerê, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ifsc.edu.br/handle/123456789/2290>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SANCHES, Christiane K. Freitas et al. Possíveis decorrências da suplementação da glutamina no sistema imunológico e na melhora do desempenho de praticantes de exercício físico. Revista Odontológica de Araçatuba, v. 39, n. 2, p. 37-46, 2018. Disponível em: <<https://apcdaracatuba.com.br/revista/2018/09/TRABALHO6.pdf>>. Acesso em 20 de março de 2023.

SCHMITT, Rozana Scholz. EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE GLUTAMINA SOBRE A IMUNIDADE EM PRATICANTES DE BRAZILIAN JIU-JITSU. 2018. 22p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Nutrição, Faculdade de Educação, Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, 2018. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9739>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SILVEIRA, Luanny; TEIXEIRA, Maria Leiziane. INFLUÊNCIA DO ESTRESSE SOBRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO: uma revisão bibliográfica. 2021. 11p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Biomedicina, Faculdade de Educação, Centro Universitário UNA, Catalão, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/20614>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SOUSA, Arianne Euclides de Sá et al. O papel da arginina e glutamina na imunomodulação em pacientes queimados – revisão de literatura. Revista Brasileira de Queimaduras, v. 14, n. 4, p. 295-299, 10 mar. 2016. Disponível em: <http://lildbi.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=339>. Acesso em: 20 mar. 2023.

CAPÍTULO VI

O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA PERFORMANCE FÍSICA DE ATLETAS

THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF ATHLETES

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA379.1123-6

Julia Gonçalves de Cunha Peixoto ¹

Ana Laura Decat Gonçalves ¹

Lucas Azevedo Xavier ¹

Lucas Paulino Cardoso ¹

¹ Acadêmicos de Medicina – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

1. INTRODUÇÃO

A suplementação nutricional pode ser definida como a ingestão de nutrientes essenciais, como vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos, na forma de suplementos, além da alimentação regular. A adoção dessa estratégia dietética é embasada para fornecer o aporte nutricional adequado e suprir possíveis deficiências nutricionais que podem surgir com a alimentação por si só (Moraes, 2017). Existem, hoje, inúmeras formas, categorias e classes disponíveis de suplementos, cada uma delas com suas especificidades, dosagens recomendadas e objetivos nutricionais distintos, sendo necessária a elaboração de um plano nutricional específico para cada indivíduo (Meneses et al., 2018).

De forma complementar, é evidente que o consumo de suplementos alimentares perpassa por aspectos socioeconômicos e psicológicos que devem ser levados em consideração. O acesso a suplementos de qualidade e a estruturação de um plano dietético podem ser dispendiosos, se tornando menos acessíveis para determinadas populações, sobretudo, aquelas em situações de vulnerabilidade socioeconômica, levando à disparidades entre diferentes classes sociais. Além disso, o desenvolvimento de crenças e expectativas elevadas em relação ao efeito dos suplementos alimentares pode ser um empecilho para a sua correta utilização, ressaltando a necessidade de se acompanhar e individualizar o plano dietético do indivíduo (Kratz et al., 2018).

Em adição a isso, uma situação que está intrinsecamente ligada à suplementação nutricional é a prática de exercícios físicos, responsável por influenciar positivamente na saúde do corpo e da mente humana, proporcionando bem-estar para os praticantes. Quando realizado

da forma correta e adequada, o consumo de suplementos alimentares pode beneficiar a performance dos atletas, proporcionando uma melhora na recuperação muscular, um aumento da resistência física e até mesmo uma otimização funcional do sistema imunológico (Machado et al., 2022).

Nesse contexto, a suplementação de Vitamina D desponta como uma das opções disponíveis atualmente, haja vista que ela desempenha papéis importantes na regulação fisiológica do organismo, tais como garantir a homeostase mineral e do metabolismo ósseo, e o funcionamento adequado dos sistemas cardiovascular, nervoso, endócrino e imune (Rezende et al., 2019). Diversas pesquisas e estudos tem mostrado a íntima relação entre níveis orgânicos adequados de Vitamina D e o correto funcionamento do sistema musculoesquelético, evidenciando menores riscos de fratura e maiores taxas de recuperação muscular após a prática de exercícios físicos (Ferrarini et al., 2015).

Com base nisso, uma associação que vem sendo estudada pela comunidade científica é sobre a influência da suplementação de Vitamina D sobre a performance física de atletas, incitando uma grande discussão entre os profissionais de saúde. Sendo assim, os mecanismos fisiológicos que permeiam a Vitamina D em si, bem como o papel da nutrição esportiva como um todo sobre o desempenho físico de praticantes de atividade física representam uma temática muito relevante hodiernamente (Imbroisi et al., 2016).

2. FISILOGIA DA VITAMINA D

A Vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que desempenha papéis importantes para diversos sistemas orgânicos, sendo indispensável para a regulação de vários mecanismos fisiológicos. Alguns autores a consideram um pró-hormônio devido a recente descoberta de que ela participa da regulação de genes e, por conseguinte, da expressão de proteínas que controlam grande parte da homeostasia do organismo humano (Oliveira, 2022). Sua forma ativa, conhecida como calcitriol, é produzida endogenamente a partir da conversão do colesterol na pele em resposta à exposição aos raios solares, em especial aos raios UVB (Modesto et al., 2021).

Bioquimicamente, a síntese endógena da Vitamina D envolve uma sequência de reações até se alcançar a forma de calcitriol. O processo tem início com a conversão, por meio dos raios UVB, do 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D, a qual sofrerá um processo de isomerização térmica para atingir a forma de vitamina D₃, conhecida como colecalciferol. Sequencialmente, esta é hidroxilada pela enzima 25-hidroxilase hepática para formar a 25-hidroxivitamina D, ou também chamada 25-hidroxicolecalciferol. Por fim, a enzima 1-alfa-hidroxilase renal converte esse último metabólito na 1,25(OH) Vitamina D, a forma ativa conhecida como calcitriol.

Quando a Vitamina D é proveniente da dieta, ela é absorvida e incorporada aos quilomícrons, os quais são transportados até o fígado e o metabolismo é o mesmo da síntese endógena (Imbroisi et al., 2016). De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o status da Vitamina D deve ser estipulado por meio da dosagem sérica do metabólito ativo, com valores abaixo de 25ng/mL indicando deficiência, entre 20 e 29ng/mL representando um estado insuficiente e valores entre 30 e 100ng/mL como adequados (Santos et al., 2020).

Adentrando no aspecto funcional da Vitamina D, seu escopo de atuação é muito amplo. Uma vez produzida ou absorvida, ela desempenha um papel essencial na homeostase mineral, auxiliando na absorção intestinal de cálcio e fósforo, o que contribui para a integridade óssea do organismo. Além disso, novos estudos vêm ocorrendo sobre a modulação do sistema imune exercida pela Vitamina D, por meio do controle da expressão gênica das células imunológicas (Galvão et al., 2013). Complementarmente, efeitos protetores contra doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes tipo 2 e condições neurodegenerativas estão sendo observados em trabalhos recentes (Oliveira, 2022).

3. NUTRIÇÃO E PERFORMANCE ESPORTIVA

Um dos fatores que influenciam diretamente na saúde do corpo e bem-estar do ser humano é a nutrição. A combinação harmônica dos diferentes tipos de nutrientes age sobre a saúde e a qualidade de vida do indivíduo, sendo responsável pela construção, manutenção e reparação do organismo. Em adição a isso, o desenvolvimento de uma rotina de exercícios físicos, quando realizada dentro da capacidade funcional do indivíduo, proporciona uma série de benefícios para o corpo, como a redução do percentual de gordura e a melhora do condicionamento cardiorrespiratório (Moraes, 2017).

Para que haja um sinergismo benéfico entre a atividade física e a nutrição, o estabelecimento de um plano nutricional balanceado e individualizado é fundamental para a melhora no desempenho físico dos praticantes de diversas modalidades, haja vista que o fornecimento adequado dos nutrientes é essencial para o bom funcionamento do corpo humano (Petry, et al., 2013). Nesse contexto, a estruturação dietética deve englobar a demanda energética e o aporte de cada classe de nutriente, buscando obter o balanceamento entre a quantidade de carboidratos, proteínas, gorduras, vitaminas, minerais e água para atender a fisiologia do indivíduo em questão (Theodoro et al., 2009).

Como integrantes de um plano dietético equilibrado, os macronutrientes apresentam funções específicas dentro da fisiologia humana, além de serem essenciais para uma boa

performance física (Peruchi et al., 2017). Os carboidratos são utilizados como fonte primária de energia para o organismo, sendo convertidos em glicose durante o processo digestivo, a qual é armazenada no fígado e na musculatura esquelética após sua conversão em glicogênio por intermédio de reações bioquímicas, ficando disponíveis para a utilização conforme a necessidade. Por sua vez, as proteínas estão relacionadas com processos de síntese, crescimento e manutenção do organismo, por meio da disponibilização de aminoácidos após sua digestão. De forma complementar, as gorduras finalizam a tríade de macronutrientes essenciais, funcionando como uma reserva energética, primordialmente, e exercendo funções variadas dentro da fisiologia humana, como isolante térmico e mecânico, e absorção de vitaminas lipossolúveis (K, A, D e E) (Oliveira, 2022).

Outro grupo que precisa integrar a dieta de um indivíduo que deseja obter uma boa performance física é o de micronutrientes (Moraes, 2017). Embora sejam necessários em menores quantidades do que os macronutrientes, a presença de deles no plano dietético é essencial, haja vista que as vitaminas e os minerais que fazem parte dessa categoria alimentar desempenham um papel crucial para o funcionamento do organismo, tendo grande participação na regulação metabólica, na manutenção do sistema imunológico, na síntese de enzimas e hormônios e na proteção contra danos do estresse oxidativo, por exemplo (Peruchi et al., 2017).

4. A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D SOBRE A PERFORMANCE ESPORTIVA

Embora algumas funções ainda estejam sendo discutidas, alguns mecanismos de atuação da Vitamina D estão bem estabelecidos, havendo uma quantidade cada vez maior de estudos e pesquisas examinando a relação entre ela e a performance física de atletas. É sabido que esse micronutriente desempenha um papel fundamental no metabolismo muscular, na função imunológica e na saúde óssea, parâmetros esses que estão intimamente relacionados a um bom desempenho esportivo (Galvão et al., 2013).

No que diz respeito ao funcionamento da musculatura esquelética, a Vitamina D participa da regulação da expressão gênica, a qual é fundamental para o bom funcionamento muscular. Atuando como um hormônio, ela se liga a receptores nucleares presentes nas células musculares, bloqueando a síntese de miostatina, uma proteína envolvida na inibição da síntese e da reparação do tecido muscular (Machado et al., 2022). Além disso, a Vitamina D participa da modulação da respiração celular, processo pelo qual a energia responsável pela contração muscular é gerada, e da absorção intestinal de cálcio, um íon essencial no processo de contratura dos miócitos (Meneses et al., 2018). Dessa forma, fica claro que níveis

fisiologicamente adequados desse micronutriente estão associados com um melhor desempenho físico, haja vista sua influência em processos-chaves para o funcionamento muscular.

Uma consequência da prática de exercícios físicos, sobretudo aquela com enfoque performático, é o desgaste fisiológico do sistema imunológico causado pelo alto esforço realizado. Nesse sentido, a Vitamina D modula o funcionamento do sistema imune, atuando na diferenciação de células de defesa, como os macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e as células dendríticas, além de estimular a produção de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas (Galvão et al., 2013). Ademais, sabe-se que a prática de exercícios físicos pode desencadear um estado metabólico inflamatório, sobre o qual a vitamina D exerce um efeito também modulador por meio da supressão de citocinas pró-inflamatórias e do estímulo à síntese da classe anti-inflamatória dessas substâncias (Santos et al., 2020). Assim, as evidências apontam que a homeostasia do sistema imunológica perpassa por níveis adequados de Vitamina D, sendo um parâmetro importante para a obtenção de uma boa performance esportiva.

Por fim, a garantia de um arcabouço mecânico sólido e funcional para um bom desempenho físico fica por conta do sistema ósseo, um outro ponto que a Vitamina D influencia positivamente. Em condições fisiológicas, o calcitriol age nos enterócitos do intestino delgado, aumentando a síntese de transportadores membranares de cálcio e fósforo, íons constitucionais do tecido ósseo (Machado et al., 2022). Em adição a isso, em conjunto com o paratormônio secretado pela paratireoide, a Vitamina D realiza um ajuste fino nas concentrações sanguíneas do cálcio, estimulando o processo de mineralização óssea por meio da suprarregulação da atividade dos osteoblastos, os quais são responsáveis pela síntese de matriz óssea, e da produção de osteocalcina, uma proteína fundamental para a manutenção da integridade óssea (Ferrarini et al., 2015). Desse modo, níveis adequados de Vitamina D propiciam um ambiente metabólico favorável para a integridade morfofuncional do tecido ósseo, permitindo que o desempenho esportivo não seja prejudicado por alguma complicação nessa área.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no que foi apresentado nesse capítulo, chega-se à conclusão de que a suplementação de Vitamina D é um objeto de estudo cada vez mais proeminente na literatura médica atual, com novos estudos e descobertas sendo realizadas com bastante frequência. Somado a isso, a busca por um desempenho físico consistente e robusto vem se tornando uma questão muito proeminente na prática clínica, cabendo aos profissionais de saúde estarem

aptos a viabilizar essa possibilidade com base em evidências científicas. Nesse contexto, a prescrição de suplementos científicos deve ser realizada de forma individual para cada paciente, considerando suas demandas fisiológicas e objetivos específicos.

Especificamente sobre a suplementação de Vitamina D, é possível dizer que existem pesquisas de alto valor científico que apontam os benefícios desse micronutriente para a fisiologia humana, principalmente no contexto osteomuscular e imunológico. Dessa forma, como são variáveis que permitem ao indivíduo obter um bom desempenho nas atividades físicas, sobretudo aquelas enfocadas na performance, a utilização da Vitamina D como suplemento é uma alternativa que deve ser considerada, haja vista os benefícios que foram relatados em trabalhos de grande qualidade metodológica.

REFERÊNCIAS

FERRARINI, P.; MACEDO, R. C. O. VITAMINA D NO ESPORTE E SAÚDE. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo, v. 9, n. 50, p. 150-163, mar./abr. 2015.

GALVÃO, L. O.; GALVÃO, M. F.; REIS, C. M. S.; BATISTA, C. M. A.; CASULARI, L. A. Considerações atuais sobre a vitamina D. Revista Brasília Médica, Brasília, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.

IMBROISI, P. R. A Influência da Suplementação de Vitamina D em Variáveis do Exercício Físico e na Composição Corporal. 2016. 21p. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde. Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2016.

KRATZ, D. B.; SOARES E SILVA, G.; TENFEN, A. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 118-123, jan. 2018.

MACHADO, D. R.; ARTIOLLI, G. G. VITAMINA D E ESPORTE: DEFICIÊNCIA, SUPLEMENTAÇÃO E EFEITOS SOBRE O DESEMPENHO. Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo, v. 16, n. 100, p. 424-438, set./out. 2022.

MENESES, P. S.; RABELO, D. J. F.; GODINHO, W. D. N.; VALE, M. R. L.; JÚNIOR, J. A. F. P. VITAMINA D NA PRÁTICA ESPORTIVA: REVISÃO DE ESCOPOO. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo, v.12, n. 80, p. 1093-1100, jul./dez. 2018.

MODESTO, M.; DE LACERDA, L. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D: EFEITO SOBRE O PERFIL DE 25(OH)D E OCORRÊNCIA DE LESÕES MUSCULARES EM ATLETAS DE FUTEBOL PROFISSIONAL. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 27, n. 6, p. 540-544, 2021.

MORAES, L. L. MICRONUTRIENTES ANTIOXIDANTES NO EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA. 2017. 30p. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, 2017.

OLIVEIRA, C. M. F. Impacto da micronutrição nos atletas de elite. 2022, 27p. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade do Porto, Porto, 2022.

PERUCHI, R. F. P.; RUIZ, K.; MARQUES, S. A.; MOREIRA, L. F. SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL EM IDOSOS (AMINOÁCIDOS, PROTEÍNAS, PUFGAS, VITAMINA D E ZINCO) COM ÊNFASE EM SARCOPENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. Revista UNINGÁ v. 30, n. 3, p. 61-69, abr./jun. 2017.

PETRY, É. R. et al. Suplementações nutricionais e estresse oxidativo: implicações na atividade física e no esporte. Revista Brasileira de Ciências do Esporte, v. 35, n. 4, p. 1071–1092, 2013.

REZENDE, T. M.; CEZAR, T. M. CONHECIMENTO DA IMPORTÂNCIA DO CONSUMO DE VITAMINA D POR PRATICANTES DE ATIVIDADE FÍSICA EM ACADEMIAS DE CASCAVEL – PR. FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH), v. 1, n. 1, p. 107–118, 2019.

RODRIGUES, J. G. S.; DE LIMA SILVA, I. A.; LOPES, L. C. C. VITAMINA D E FORÇA MUSCULAR: PAPEL DA VITAMINA D SOBRE A FORÇA MUSCULAR. Revista Interação Interdisciplinar, v. 1, p. 27–30, 2022.

SANTOS, L. P. DOS; LIMA, C. L. S.; LIRA, S. M. Vitamina D na prática esportiva: o que vêm sendo evidenciado? Research, Society and Development, v. 9, n. 7, p. 1-37, 2020.

THEODORO, H.; RICALDE, S. R.; AMARO, F. S. Avaliação nutricional e autopercepção corporal de praticantes de musculação em academias de Caxias do Sul - RS. Revista brasileira de medicina do esporte, v. 15, n. 4, p. 291–294, 2009.

CAPÍTULO VII

EVIDÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS ACERCA DA SÍNDROME DE SJOGREN

CONTEMPORARY EVIDENCE ON SJOGREN'S SYNDROME

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA379.1123-7

Ana Fayga Rezende Mafra ¹
Isabella Neves Brito de Araújo ¹
Giovanna Andrade Lopes ¹
Nathalie de Oliveira Salgado ²

¹ Acadêmicas de Medicina – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

² Acadêmica de Medicina - Faculdade de Minas, Belo Horizonte (FAMINAS-BH)

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTÓRICOS

A Síndrome de Sjögren (SS) é definida como uma doença inflamatória crônica e sistêmica do tecido conjuntivo que afeta, principalmente, as glândulas salivares e lacrimais, as quais são classificadas como exócrinas. Atualmente, existe uma grande suspeita dessa doença possuir uma etiologia autoimune, ou seja, que sua origem é desencadeada por alterações no mecanismo de autotolerância intrínseco do organismo, gerando uma resposta imune anormal, e que seus sintomas se manifestam de forma contínua, por longos períodos e possuem apenas recuperação parcial (De Vito et al., 2019).

Foi descrita pela primeira vez em 1933 pelo médico sueco Henrik Sjögren, o responsável pela nomenclatura da síndrome, em um período em que o conhecimento sobre as doenças autoimunes ainda era incipiente. O pesquisador observou um grupo de pacientes que apresentavam sintomas comuns e persistentes, principalmente, olhos secos (xerofthalmia) e boca seca (xerostomia), características que também geraram a alcunha de “Síndrome Sicca” (Betim et al., 2016).

De forma ampla, a SS pode ser classificada de duas formas. A forma primária atinge especificamente as glândulas exócrinas, com progressão lenta e sintomas inespecíficos. Por sua vez, a SS é definida como secundária quando está associada com outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Independente da forma, é consenso que a SS impacta diretamente na qualidade do paciente, devido à alta prevalência de fadiga, depressão, ansiedade e diminuição do desempenho físico, revelando um comprometimento sistêmico na maioria dos casos (Cury et al., 2023).

Epidemiologicamente, como toda doença autoimune, existem inúmeras variáveis que devem ser consideradas na análise. Estudos apontam uma prevalência global de 0,5 a 1% e uma taxa de incidência anual de 6,92 a cada 100.000 pessoas. Também existe uma predileção pelo sexo feminino, numa proporção aproximada de 9:1, e uma idade típica de diagnóstico estipulada de 56 anos, com média entre 40 e 60 anos. Além disso, a SS é frequentemente associada com populações caucasianas, sobretudo, em países ocidentais, como os Estados Unidos e Europa. No entanto, é importante ressaltar que essas tendências podem variar em diferentes estudos, haja vista que as metodologias empregadas e condições intrínsecas dos grupos analisados podem variar entre si (Araújo et al., 2021; De Vito et al., 2019; Negrini et al., 2022; Kaur et al., 2022).

2. FISIOPATOLOGIA

De forma similar a outras doenças autoimunes, a etiopatogênese da Síndrome de Sjögren ainda não é totalmente elucidado. O modelo mais aceito atualmente discorre sobre a influência de fatores ambientais, genéticos e imunológicos sobre o organismo do indivíduo, de forma que há uma deflagração de alterações no mecanismo imunológico de autotolerância, levando a danos nas glândulas exócrinas causados por autoanticorpos contra antígenos do epitélio dos ductos e ácinos glandulares (Dias, 2016; Manfrè et al., 2020).

2.1. FATORES AMBIENTAIS

Não é novidade na comunidade científica que infecções virais podem deflagrar o processo fisiopatológico de doenças autoimunes e, na Síndrome de Sjögren, isso não é diferente. Estudos recentes relataram o encontro do vírus Epstein-Barr (EBV) em biópsias das glândulas lacrimais e na saliva de pacientes, e ainda puderam associar uma maior gravidade da doença e uma maior intensidade das manifestações extra-glandulares na presença da infecção viral (Negrini et al., 2022). A explicação para esses fatos diz respeito à regulação positiva que o EBV exerce sobre a produção de interferon-alfa (IFN- α), uma citocina pró-inflamatória, nas células epiteliais glandulares de indivíduos com fatores genéticos suscetíveis à SS. Outros vírus que podem estar envolvidos na fisiopatologia são o vírus da hepatite C (HCV), vírus T-linfotrópico Humano do Tipo I e o Citomegalovírus (Barreto et al., 2022).

2.2. FATORES GENÉTICOS

A susceptibilidade genética é uma variável inquestionável no modelo atual de patogênese da Síndrome de Sjögren. As pesquisas mais recentes indicam que existe uma

associação entre certos alelos dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA, do inglês) e a predisposição ao desenvolvimento da SS, além de genes específicos, como o IRF5 e o STAT4. Basicamente, o primeiro funciona como um fator de transcrição que atua sobre os receptores Toll-like (TLR) e sobre os receptores de interferon, estimulando a produção de fatores pró-inflamatórios. Já o segundo, está envolvido com a síntese de vários tipos de interferons, além de já ser conhecido como desencadeador de anormalidades autoimunes (André et al., 2022; Cury et al., 2023).

2.3. FATORES IMUNOLÓGICOS

Há indícios que a fisiopatologia da SS perpassa por uma disfunção simultânea da imunidade inata e da imunidade adaptativa. A explicação mais aceita diz respeito a um rompimento das barreiras inatas mediadas pela atuação de interferons do tipo I sobre linfócitos B para estimular a produção de autoanticorpos (FAN, anti-Ro, anti-LA e fator reumatoide), e pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-22 (IL-22) e o fator ativador de células B (BAFF), por células *natural killers* (NK) nas glândulas salivares. Por sua vez, o sistema imune adaptativo participa do processo fisiopatológico por meio da ativação persistente de células B e da proliferação de linfócitos Th1 e Th17, os quais contribuem para a progressão da doença com a produção de mais citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12 e o IFN-gama (IFN- γ) (Negrini et al., 2022; Zhan et al., 2023).

Estudos recentes estão apontando um papel central para as células epiteliais no desenvolvimento da Síndrome de Sjögren. Elas representam um papel duplo nesse processo, uma vez que são os próprios alvos do processo autoimune, mas também as responsáveis por o desencadear. O mecanismo proposto envolve quatro vias de atuação, englobando a expressão de complexos de ribonucleoproteínas, como a Ro e a La, como consequências de mecanismos apoptóticos, a interação com células T por meio de proteínas de superfície, resultando em maior contingente dessas células, a produção de citocinas que favorecem o desenvolvimento de linfócitos T auxiliares e a expressão de quimiocinas que desencadeiam o recrutamento de leucócitos (Cury et al., 2023).

3. ASPECTOS CLÍNICOS

De forma geral, a síndrome de Sjögren pode ser entendida como uma doença inflamatória que afeta as glândulas salivares e lacrimais, causando sintomas característicos de boca e olhos secos, além da presença de células linfocíticas nos tecidos das glândulas exócrinas, levando a disfunção glandular e danos permanentes nos tecidos afetados. Embora os

sintomas principais sejam a secura ocular e bucal (ceratoconjuntivite seca e xerostomia, respectivamente), é importante destacar que cerca de 1/3 dos pacientes apresentam manifestações sistêmicas (Ramos-Casals et al. 2012).

3.1. MANIFESTAÇÕES GLANDULARES

As manifestações glandulares são as características definidoras da Síndrome de Sjögren, sendo fundamentais para o diagnóstico. Na sua forma primária, a SS acomete principalmente as glândulas exócrinas lacrimais e salivares, e provoca manifestações sistêmicas inespecíficas. Nesse sentido, a síndrome sicca (seca) é caracterizada pelo comprometimento das glândulas lacrimais e salivares, resultando no ressecamento dos olhos (xeroftalmia) e da boca (André et al., 2022).

Os sintomas oculares geralmente são percebidos antes das manifestações bucais, com destaque para a xeroftalmia, que é a afecção glandular mais comum nos casos de Síndrome de Sjögren. Além disso, infecções secundárias à Síndrome de Sjögren podem causar complicações visuais, como fotofobia, fadiga ocular e sensação de areia, acompanhados de vermelhidão e úlceras, fazendo com que ambientes com ar condicionado e o uso de lentes de contato não sejam bem tolerados pelos pacientes (Betim et al., 2016).

Além disso, os portadores da Síndrome de Sjögren podem apresentar inflamação e aumento do tamanho das glândulas salivares, seja de forma unilateral ou bilateral, com episódios intermitentes ou persistentes, geralmente sem causar dor intensa. Outra consequência marcante é a redução do fluxo salivar, que está relacionada a um maior risco de cárie dentária, com um aumento na presença de *Streptococcus mutans*, devido à maior suscetibilidade do tecido gengival a doenças inflamatórias e destrutivas (De Vito et al., 2019).

Por conseguinte, a diminuição da saliva predispõe ao desenvolvimento de doenças oportunistas, como a candidíase, que pode se manifestar de forma crônica e causar queilite angular. Somado a isso, a mucosa bucal pode apresentar vermelhidão, enrugamento, sensibilidade e até mesmo úlceras devido ao atrito tecidual, enquanto a língua pode apresentar fissuras e diminuição das papilas gustativas (Jung et al., 2021).

3.2. MANIFESTAÇÕES EXTRAGLANDULARES

Conforme apresentado por Ramos-Casals et al. (2008), foi realizada uma coorte retrospectiva com mais de 1000 pacientes com SS primária, dos quais 71% apresentaram manifestações extraglandulares. As queixas, em ordem de incidência, foram: artralgia, fenômeno de Raynaud, envolvimento pulmonar, neuropatia periférica, vasculite, envolvimento

renal, comprometimento do sistema nervoso renal e pancreatite aguda. Um fato relevante é que quando esses pacientes foram comparados com aqueles que não manifestaram com sintomas sistêmicos, houve uma maior frequência de marcadores imunológicos, como o FAN, anti-Ro, anti-La, fator reumatoide e crioglobulinas, evidenciando o papel dos autoanticorpos na gravidade da SS.

Como uma extensão das manifestações glandulares, a sicca pode alcançar outros sistêmicos orgânicos. No trato respiratório, a mucosa nasal pode se tornar ressecada, assim como a traqueia, facilitando a ocorrência de dispneia, fibrose intersticial pulmonar e infecções de vias aéreas. No sistema gênito-urinário, casos de glomerulonefrite, de dor ao urinar e de falta de lubrificação vaginal são queixas comuns em pacientes com SS. Por fim, o ressecamento pode atingir o esôfago, resultando dificuldade de deglutição e dor durante esse processo (De Vito et al., 2019).

Em síntese, a condição clínica multissistêmica avançada que a SS pode desencadear abre a possibilidade de comprometimento dos seus componentes psicossociais. As manifestações neurológicas mais relatadas na literatura citam a ansiedade generalizada, a depressão e os distúrbios de personalidade. Isso faz com que o paciente tenha prejuízos na sua qualidade de vida, dificultando até mesmo a interação social e a adequação profissional na sociedade (Barreto et al., 2022).

3.3. DIAGNÓSTICO

Existem diferentes critérios para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren Primária, sendo os mais recentes publicados em 2016 pelo ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism). Os critérios possuem uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 95%, tendo um ponto de corte igual ou maior que 4 para o estabelecimento do diagnóstico. Entretanto, antes do enquadramento nos critérios de classificação, o paciente deve ser investigado em duas etapas para uma melhor acurácia (De Vito et al., 2019).

Inicialmente, o paciente deve ter os sintomas da sicca por pelo menos três meses antes do critérios diagnósticos poderem ser aplicados. A avaliação subjetiva desses sintomas é realizada com quatro perguntas, indicadas na tabela 1, tendo uma resposta positiva como ponto de corte. Após isso, os sintomas da sicca não podem ser explicados por outras causas, sendo necessário excluir as causas indicadas na tabela 2. Seguindo o processo propedêutico, os critérios propostos pelo ACR/EULAR, indicados pela tabela 3, podem ser aplicados, tendo o score igual ou maior que 4 como ponto de corte diagnóstico (André et al., 2022).

Tabela 1 – Avaliação Subjetiva dos Sintomas da Sicca

Você teve a sensação de olhos secos todos os dias por mais de três meses?
Você geralmente tem a sensação de que tem areia nos olhos?
Você usa colírio lubrificante mais de três vezes por dia?
Você teve a sensação de boca seca todos os dias por mais de três meses?
Você geralmente tem que beber alguma coisa para te ajudar a engolir a comida?

Fonte: Adaptado de André et al. (2022)

Tabela 2 – Exclusão de Causas para a Sicca

História de radioterapia na região da cabeça e pescoço
Infecção ativa de hepatite C
AIDS
Sarcoidose
Amiloidose
Doença do enxerto contra o hospedeiro

Fonte: Adaptado de André et al. (2022)

Tabela 3 – Critérios Diagnósticos ACR/EULAR para Síndrome de Sjögren

Histopatologia da glândula salivar: escore > 1 foco/4mm ² de infiltrado linfoplasmocitário (3 pontos)
Presença de anti-Ro ou anti-La, ou ambos (3 pontos)
Achados patológicos na coloração verde de lissamina ou fluoresceína (escore de coloração ocular ≥ 5 ou pontuação de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos um olho (1 ponto)
Teste patológico de Schirmer: ≤ 5 mm após 5 min em pelo menos um olho (1 ponto)
Taxa de fluxo de saliva total não estimulada = UWS ≤ 0,1 ml/min (1 ponto)

Fonte: Adaptado de André et al. (2022)

Em relação aos critérios diagnósticos, alguns deles merecem uma melhor elucidação. A avaliação histopatológica é indicada apenas quando os autoanticorpos não foram detectados, uma vez que possui baixa sensibilidade, apesar da alta especificidade do infiltrado linfocitário glandular. Para a avaliação ocular, os testes de coloração mostram se existe degeneração ou células mortas na superfície da córnea, e o teste de Schirmer avalia a quantidade de fluido lacrimal é produzido. Por sua vez, o fluxo de saliva total não estimulada mede a quantidade produzida em 15 minutos, com o paciente em repouso sem conversar ou mastigar (André et al., 2022; Betim et al., 2016; De Vito et al., 2019).

4. PROTOCOLOS ATUAIS PARA O TRATAMENTO

Até o presente momento, não existe cura para a Síndrome de Sjögren. O tratamento tem como objetivo aliviar os sinais e sintomas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de tentar modificar o curso da doença, com o intuito de que sequelas e complicações possam

ser evitadas ou, pelo menos, minimizadas (Mavragani et al., 2013). Atualmente, as recomendações de tratamento pela EULAR foram publicadas em 2020, mas são modificadas, muitas vezes, de acordo com a experiência do profissional e a literatura atualizada (André et al., 2022).

4.1. MANEJO NÃO-FARMACOLÓGICO

É necessário que os pacientes sejam educados de forma abrangente, a fim de garantir um bom nível de autocuidado. Eles devem receber orientações sobre estratégias de autogerenciamento para preservar as lágrimas, usar lágrimas artificiais de maneira eficiente, tratar sintomas de boca seca, manter a higiene bucal e reconhecer sintomas que exijam atenção médica. Além disso, antes de iniciar terapias imunossupressoras, é importante que os pacientes recebam as devidas imunizações para obter uma resposta terapêutica ideal e evitar complicações infecciosas de vacinas contendo vírus vivos (Pache et al., 2017).

É recomendado que os pacientes evitem o consumo de cigarros e/ou maconha, seja para fins recreativos ou medicinais. Além dos riscos intrínsecos associados a essas práticas, elas podem agravar os sintomas de boca seca e olho seco, aumentando também o risco de cáries e outras complicações bucais. O ato de fumar pode diminuir a eficácia de certos medicamentos, incluindo a hidroxicloroquina (Dias, 2016).

4.2. MANEJO FARMACOLÓGICO

Os tratamentos atuais para a Síndrome de Sjögren (SS) têm como foco principal o alívio dos sintomas sicca por meio do uso de secretagogos, além de abordar sistemicamente a imunossupressão de amplo espectro. No que diz respeito ao tratamento da linfoproliferação glandular e das manifestações extraglandulares mais graves, são frequentemente utilizados glicocorticoides, antimaláricos como a hidroxicloroquina, medicamentos não biológicos convencionais para a modificação da doença, tais como metotrexato, leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, ácido micofenólico e ciclosporina. Também podem ser empregados agentes mais potentes, como a ciclofosfamida, um agente alquilante, e o rituximab, um anticorpo anti-CD20 que tem como alvo as células B (Zhan et al., 2023; Negrini et al., 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Sjögren é uma condição autoimune crônica que afeta todo o corpo, resultando em uma variedade de sinais e sintomas sistêmicos. É crucial que os indivíduos afetados recebam um acompanhamento cuidadoso e controle por uma equipe multidisciplinar,

com o objetivo de melhorar sua qualidade de vida. O tratamento da Síndrome de Sjögren é principalmente voltado para o alívio dos sintomas, uma vez que não há uma cura definitiva para essa doença.

Embora o uso do rituximab abra novas possibilidades terapêuticas, é importante ressaltar que não existem estudos detalhados de longo prazo que relatem sua eficácia em pacientes com Síndrome de Sjögren. A pesquisa em imunologia molecular pode eventualmente levar ao desenvolvimento de outros anticorpos terapêuticos altamente direcionados a marcadores celulares, o que pode ter um impacto positivo no tratamento de doenças autoimunes e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

ANDRÉ, F.; BÖCKLE, B. C. Sjögren's syndrome. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Journal of the German Society of Dermatology]*, v. 20, n. 7, p. 980–1002, 2022.

ARAÚJO, C. V. DE; SILVA, N. M.; SOUZA, P. G. V. D. DE. Fisiopatologia da Síndrome de Sjögren e sua dificuldade diagnóstica. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 7, p. e41010716989, 2021.

BARRETO, F. V. N. et al. MANEJO ESTOMATOLÓGICO DA SÍNDROME DE SJÖGREN. *Revista Educação e Saúde: Fundamentos e Desafios*. n.3, p. 206-220, 2022.

BETIM, F. C. M. Da Descoberta às Perspectivas da Síndrome de Sjögren: uma Revisão de Literatura. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*. n.13, p. 20-31.

CURY, N. T. et al. Abordagem dos aspectos da Síndrome de Sjögren. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 5, p. e12774, 2023.

DE VITO, G. P. A Síndrome Crônica de Sjögren: Uma Revisão Bibliográfica. *Saúde e Desenvolvimento*. v.5, n.8, p. 23-33, 2019.

DIAS, L. H. IMPACTO DOS SINTOMAS E ATIVIDADE DE DOENÇA NA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA. 2016. 74p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2016.

JUNG, J.-Y. et al. Salivary biomarkers in patients with Sjögren's syndrome—A systematic review. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 23, p. 12903, 2021.

KAUR, H. et al. Increased threat of thyroid diseases in patients with Sjogren's syndrome: A systematic review. *Cureus*, v. 14, n. 8, p. e28062, 2022.

MANFRÈ, V. et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. v.38, n.126, p. 10-22, 2020.

MAVRAGANI, C. P.; MOUTSOPOULOS, H. M. Sjögren's syndrome. *Annual review of pathology*, v. 9, n. 1, p. 273–285, 2014.

NEGRINI, S. et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clinical And Experimental Medicine*, v. 22, n. 1, p. 9–25, 2022.

PACHE, R. et al. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMORBIDADES DA SÍNDROME DE SJÖGREN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. *Revista UNINGÁ*. v. 30, n.2, p. 52-60, 2017.

RAMOS-CASALS, M. et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*, v. 87, n. 4, p. 210–219, 2008.

RAMOS-CASALS, M. et al. Primary sjogren syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 344, n. jun14 1, p. e3821, 2012.

ZHAN, Q. et al. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1127417, 2023.

CAPÍTULO VIII

A RELEVÂNCIA DA TERAPIA HORMONAL NO MANEJO DA MENOPAUSA

THE RELEVANCE OF HORMONE THERAPY FOR THE MANAGEMENT OF MENOPAUSA

DOI: 10.51859/AMPLLA.AMA379.1123-8

Luisa Ferreira Silva ¹
Julia Lais de Sá Gomes ¹
Julia Abreu Dorneles ¹
Luiza de Oliveira Paculdino ¹

¹ Acadêmicas de Medicina – Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, sabe-se que a população feminina representa 51,6% da população brasileira, fato que evidencia a elaboração de políticas públicas que enfocam essa parcela social, como a Política Nacional de Assistência Integral à Mulher (PNAIM), instituída pelo Ministério da Saúde, objetivando ampliar a assistência no que diz respeito à saúde. Nesse contexto, determinadas fases da vida da mulher requerem um cuidado e uma atenção maior no que diz respeito aos cuidados médicos oferecidos, como o climatério e a menopausa, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dessas pacientes (Alcântara et al., 2019).

Conceitualmente, o climatério é definido como o período que compreende a transição da fase reprodutiva feminina para a fase não reprodutiva, geralmente entre os 35 e 65 anos de idade, sendo caracterizado por alterações no eixo endócrino que engloba o hipotálamo, a hipófise e os ovários, as quais resultarão em variações hormonais e menstruais (Lemos et al., 2020). Já a menopausa, por sua vez, pode ser entendida como um evento dentro do climatério, sendo caracterizada pelo período consecutivo de 12 meses de amenorreia. Anteriormente a esse período, a mulher pode apresentar sintomas comuns da pré-menopausa, tais como irregularidade dos ciclos menstruais, menorrágia, hipermenorreia, fogachos e alterações de humor (Lins et al., 2020).

Além dos aspectos físicos, a menopausa desencadeia alterações psicológicas relevantes no contexto de visão ampliada de saúde da mulher. Em decorrência das variações endócrinas e do próprio envelhecimento, as mulheres na pós-menopausa frequentemente relatam exaustão física e mental, além de queixas de estresse, fadiga, ansiedade e depressão (Szkup et al., 2017). Além disso, diante da inerente mudança na aparência, diversas pacientes relatam alterações da

sua autoimagem, resultando em falsa interpretação da sua aparência, o que pode provocar distúrbios de autoestima e agravar quadros psicológicos (Tedesco et al., 2021).

Embora seja um processo natural, é fato que a menopausa afeta significativamente a qualidade de vida das mulheres. Nesse sentido, terapias de reposição hormonal (TRH), que envolvem a administração de estrogênio isolado ou combinado com progesterona, são frequentemente consideradas para aliviar os sintomas que podem se apresentar no climatério (Silva et al., 2019). Além das manifestações físicas comuns desse período, essa modalidade de tratamento também foi associada com a resolução de queixas psicológicas e com a melhora da qualidade de vida como um todo, devendo-se estruturar um protocolo de reposição individualizado para cada paciente que for elegível, sendo uma forma bastante eficaz de manejar a menopausa (Silva et al., 2023).

2. FISILOGIA DA MENOPAUSA

O sistema endócrino é um complexo sistema de comunicação do corpo humano, responsável pela produção, regulação e transporte de hormônios, que são substâncias químicas produzidas pelas glândulas endócrinas. Essas substâncias atuam como mensageiros químicos, transmitindo sinais e coordenando diversas funções do organismo. Dentre as diversas estruturas que mantêm a homeostasia humana, o eixo hipotálamo-hipófise-gonâdas merece destaque, sobretudo na regulação do climatério e da menopausa (Lemos et al., 2020; Lins et al., 2020).

A menopausa é resultado de um complexo processo fisiológico que envolve o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, o qual é, basicamente, uma integração fina entre estruturas centrais e periféricas que atuam em conjunto para regular a fisiologia reprodutiva feminina. O hipotálamo, uma região do diencefalo, é responsável por produzir o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o qual é liberado em pulsos regulares e estimula a hipófise a secretar dois hormônios gonadotróficos: o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) (Silva et al., 2019).

Funcionalmente, o FSH tem como principal função estimular o crescimento e o desenvolvimento dos folículos ovarianos, estruturas que contêm os ovócitos II. Além disso, o FSH também promove a produção de estrogênio, por meio de mecanismos de feedback, pelos folículos ovarianos. Por sua vez, o LH desempenha um papel crucial na ovulação e na produção de progesterona durante o ciclo menstrual, tendo sua produção aumentada no meio do ciclo, desencadeando a liberação do ovócito II maduro a partir do folículo ovariano. Após a ovulação,

o folículo se transforma em corpo lúteo, que secreta progesterona e dá sequência à regulação endócrina (Pires et al., 2022; Rodrigues et al., 2019).

Durante a fase de pré-menopausa, quando a função ovariana ainda está diminuída, mas não totalmente cessada, ocorrem flutuações hormonais significativas. Os níveis de FSH podem variar consideravelmente, refletindo os esforços do organismo para estimular os folículos ovarianos que ainda restam nos ovários e, com isso, podem ocorrer ciclos menstruais irregulares e sintomas como fogachos e alterações de humor devido às flutuações hormonais (Lins et al., 2020). À medida que a menopausa se aproxima, a função ovariana fica cada vez mais comprometida, resultando em uma diminuição gradual da produção de estrogênio e progesterona. Isso leva a uma elevação persistente dos níveis de FSH, como resultado do feedback negativo deficiente exercido pelos baixos níveis de estrogênio (Sampaio et al., 2021).

3. TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

A Terapia de Reposição Hormonal surgiu como uma opção terapêutica realizada com substâncias hormonais, administradas por via oral, transdérmica ou percutânea, como estrógenos, que pertencem a um conjunto de compostos resultantes da conversão de andrógenos iniciais, e progestógenos, que são derivados sinteticamente modificados da progesterona. Essa terapia tem sido empregada para regularizar sintomas vasomotores e urogenitais decorrentes da diminuição da produção de esteroides no organismo. Além disso, com base em seus princípios, a TRH também contribui para revitalizar a pele, preservar a libido, melhorar a qualidade de vida e serve como um complemento no tratamento da depressão relacionada à menopausa (Silva et al., 2019; Silva et al., 2023).

O contexto histórico do surgimento do surgimento da TRH remonta ao final do século XIX, quando pesquisadores começaram a explorar e descobrir, de forma mais aprofundada, os efeitos dos hormônios sexuais femininos. Contudo, foi somente na década de 1940 que o estrogênio se tornou disponível sinteticamente, o qual era administrado de maneira isolada. Na década de 1960, com a publicação do livro “Feminine Forever” pela pesquisadora Robert Wilson, a TRH ganhou destaque no cenário da medicina, passando a ser uma alternativa para aliviar os sintomas do climatério (Bezerra et al., 2021).

Com o avançar das pesquisas e dos estudos com as pacientes, a história da TRH passou por algumas reviravoltas. Em 2002, os resultados do estudo Women’s Health Initiative (WHI) suscitaram uma grande preocupação em relação aos potenciais riscos da utilização da reposição hormonal. Devido aos hormônios exógenos, o estudo mostrou um aumento no risco de câncer de mama, doenças cardiovasculares e coagulopatias em mulheres que utilizavam

combinações sintéticas de reposição. Diante dessa situação, ocorreu uma significativa diminuição no uso da TRH e uma revisão das diretrizes de prescrição (Avelino et al., 2021).

Nesse contexto, a utilização da TRH, como parte de uma abordagem global para tratar e aliviar alguns dos desconfortos desencadeados pelo climatério, deve ter uma indicação clara e requer acompanhamento médico contínuo. Além disso, a decisão de se utilizar a TRH deve ser compartilhada e aceita pela paciente, considerando os riscos e benefícios oferecidos pelas medicações, sempre considerando o tempo de instauração da menopausa e a faixa etária da mulher (Louzada et al., 2022).

4. INSTITUIÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL PARA A PACIENTE

Atualmente, a TRH é considerada um tratamento eficaz para os sintomas decorrentes do climatério, visto que os novos estudos estão evidenciando que os benefícios superam os riscos para a maioria das mulheres sintomáticas. Segundo as diretrizes da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (2008), a reposição hormonal deve ser indicada no tratamento da sintomatologia da menopausa mediante o diagnóstico clínico do climatério. Em relação ao tempo de hormonioterapia, o consenso entre as sociedades médicas e estudos recentes apontam que a duração deve ser entre 5-10 anos, desde o início da menopausa, e que a faixa etária mais indicada para o início do tratamento é entre 50 e 59 anos (Avelino et al., 2019; Carvalho et al., 2022).

Embora a reposição hormonal tenha sua eficácia cada vez mais comprovada, existem situações em que sua utilização é proibida ou, no mínimo, desencorajada. As contraindicações da terapia de reposição hormonal (TRH) são absolutas para pacientes com câncer de mama e câncer do endométrio, assim como para aquelas com melanoma. Também é contraindicada em pacientes que apresentam fenômenos tromboembólicos enquanto estão em uso de contraceptivos hormonais orais ou na pós-menopausa. Além disso, a TRH é contraindicada em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave, hipertensão arterial severa e diabetes mellitus descompensado. É importante observar que, em pacientes com risco para câncer de mama e câncer do endométrio, doença tromboembólica prévia, mioma uterino e endometriose, as contraindicações são consideradas relativas (Silva et al. 2023).

No que diz respeito a escolha das vias de administração e formas terapêuticas da TRH, a paciente e o médico devem estabelecer um consenso para que uma boa adesão ao tratamento seja alcançada, de forma a potencializar os resultados. Ademais, convencionalmente a TRH se baseia na utilização de estrógeno natural, como estradiol, estrona e estriol, os quais estão disponíveis para administração por via oral, sofrendo biotransformação hepática, e por outras

vias, como a transdérmica, a percutânea e o creme vaginal, as quais não passam pelo metabolismo hepático, o que deve ser considerada em pacientes com doenças no fígado (Silva et al. 2019).

5. APLICABILIDADE CLÍNICA DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A MENOPAUSA

Na contemporaneidade, os benefícios relatados com a realização da TRH são diversos. Um dos principais resultados é a redução dos sintomas vasomotores, os famosos “fogachos”, tendo sua incidência reduzida em até 75% quando as pacientes submetidas à TRH eram comparadas com aquelas que não estavam em tratamento (MacLennan et al., 2004). Outra queixa com alta prevalência é o ressecamento vaginal associado com a dispareunia. Nesse âmbito, seis grandes ensaios clínicos randomizados corroboraram a eficácia da TRH, demonstrando que as pacientes tiveram melhora das queixas com a progressão da hormonioterapia (Silva et al., 2019).

Com a redução fisiológica do estrogênio que acontece com a menopausa, algumas repercussões sistêmicas afetam a saúde das mulheres, como a maior propensão a fraturas ósseas devido à diminuição da densidade mineral dos ossos. Diante disso, estudos vêm demonstrando que a TRH é benéfica na prevenção da osteoporose, de modo que o estrogênio apresenta um mecanismo de estímulo da síntese de tecido ósseo, ao passo que inibe os osteoclastos, células que degradam a matriz mineralizada (Santos et al., 2022). Outro ponto de grande relevância diz respeito à proteção contra o desenvolvimento de câncer de cólon. Embora o mecanismo não seja totalmente esclarecido, estudos apontam que o estrogênio diminui a ação de ácidos biliares que facilitam o surgimento de células malignas colônicas e que a progesterona exerce um papel antiproliferativo em células potencialmente neoplásicas (Silva et al., 2023).

Entretanto, mesmo que a TRH se mostre benéfica em diversos aspectos, seus efeitos adversos não podem ser desconsiderados durante a avaliação da paciente. Fisiologicamente, as mulheres na pós-menopausa apresentam uma redução do metabolismo energético, sobretudo o metabolismo lipídico. Um estudo realizado em 2019 mostrou que a TRH aumentou os níveis de ácidos graxos saturados e diminuiu os níveis dos insaturados, o que pode contribuir para o surgimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (Louzada et al., 2022). Além disso, a trombogenicidade associada ao estrogênio é um ponto conhecido, corroborando uma maior susceptibilidade à trombose venosa profunda e até mesmo ao tromboembolismo pulmonar (Carvalho et al., 2022).

Por fim, em relação ao câncer de mama, uma das doenças mais temidas entre as mulheres, existe uma associação negativa com a TRH. Foram conduzidos dois estudos clínicos

randomizados de longo prazo que acompanharam mais de 27.000 mulheres que fizeram a hormonioterapia e possuíam idades entre 50 e 79 anos. Foi percebido que a incidência aumentou a incidência da neoplasia no grupo de pacientes que realizaram TRH sem histerectomia prévia. Já em outro trabalho, a hormonioterapia se mostrou benéfica na prevenção de câncer de mama, mas apenas no grupo de mulheres histerectomizadas previamente (Chlebowski et al., 2020; Prentice et al., 2021).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fato que a importância das políticas públicas voltadas para a saúde da mulher é inquestionável, sobretudo, o enfoque dado ao climatério e à menopausa. Com a representação significativa da população feminina na sociedade brasileira, é necessário direcionar atenção especial a essas fases da vida das mulheres, visando melhorar sua qualidade de vida.

Em conclusão, a menopausa marca uma importante transição na vida das mulheres, trazendo consigo uma série de sintomas físicos e psicológicos. A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) surgiu como uma opção terapêutica eficaz para aliviar os desconfortos causados pela diminuição dos hormônios no organismo durante o climatério. No entanto, os potenciais riscos associados à TRH foram destacados por estudos, o que levou a uma revisão das diretrizes de prescrição. Assim, a decisão de utilizar a TRH deve ser individualizada, considerando os fatores de risco e benefício para cada paciente, e deve ser tomada em conjunto entre a mulher e seu médico, com acompanhamento médico contínuo.

É essencial uma abordagem cautelosa e informada para garantir que as mulheres recebam o tratamento mais apropriado para seus sintomas menopáusicos, visando melhorar sua qualidade de vida e bem-estar geral.

REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, L. L. et al. CONHECIMENTO DAS MULHERES E DOS HOMENS REFERENTE AO CLIMATÉRIO E MENOPAUSA. *Revista Enfermagem em Foco*. v.11, n.1, p.44-49.

AVELINO, T. D. L. DA R. et al. Terapia de reposição hormonal como possível agente intensificador da incidência de câncer de mama em mulheres no climatério / Hormone replacement therapy: a possible agent to enhance the incidence of breast cancer in women in climacteric. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 3, p. 10390–10401, 2021.

BEZERRA, T. A. et al. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*. v.2, n. 4, p. 247-249.

CARVALHO, L. B. C. DE et al. Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal na menopausa/ Risks and benefits of menopausal hormone replacement therapy. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 3, p. 20415–20427, 2022.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. JAMA: the journal of the American Medical Association, v. 324, n. 4, p. 369, 2020.

LEMOS, B. A. R.; GUIMARÃES, L. C. R.; SENNE, T. H. DE. Qualidade de vida das mulheres no climatério e na pós-menopausa. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 12, p. e10503, 2022.

LINS, L. M. R. et al. Impactos da menopausa na saúde da mulher / Impacts of menopause on women's health. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 5, p. 12018–12031, 2020.

LOUZADA, G. V. et al. Os efeitos da terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 23, n. 1, p. e11625, 2023.

MACLENNAN, A. H. et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane library, v. 2009, n. 1, 2004.

PIRES, A. C. L. et al. Prevenção à osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. Research, Society and Development, v. 11, n. 1, p. e16811124667, 2022.

PRENTICE, R. L. et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50–59 years of age. American Journal of Epidemiology, v. 190, n. 3, p. 365–375, 2021.

RODRIGUES, R. D.; CARVALHO, B. L.; GONÇALVES, G. K. N. Effect of physical exercise on cardiometabolic parameters in post-menopause: an integrative review. Revista brasileira de geriatria e gerontologia, v. 22, n. 5, 2019.

SAMPAIO, J. V.; MEDRADO, B.; MENEGON, V. M. Hormônios e Mulheres na Menopausa. Psicologia Ciência e Profissão, v. 41, 2021.

SANTOS, Ê. C. et al. O impacto do uso da terapia de reposição hormonal na qualidade de vida das mulheres em climatério. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 11, p. e11177, 2022.

SILVA, M. M. et al. Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal. Brazilian Journal of Health. V.2, n.2, p. 925-969.

SILVA, B. E. et al. TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO CLIMATÉRIO: VANTAGENS, DESVANTAGENS E ALTERNATIVAS. Revista Inova Saúde. v.15, n. 1, p. 179-195.

SZKUP, M. et al. Analysis of Relations Between the Level of Mg, Zn, Ca, Cu, and Fe and Depressiveness in Postmenopausal Women. Biol Trace Elem Res, v.176, n.1, p.56-63, 2017.

TEDESCO, K.; SILVEIRA, M. M. DA. Autoestima, autoimagem, qualidade de vida e de saúde de mulheres na pós-menopausa. Espaço para a Saúde - Revista de Saúde Pública do Paraná, v. 22, p. 1–11, 2021.

