

MC-044 – Anatomia: Doenças Crônicas e Degenerativas

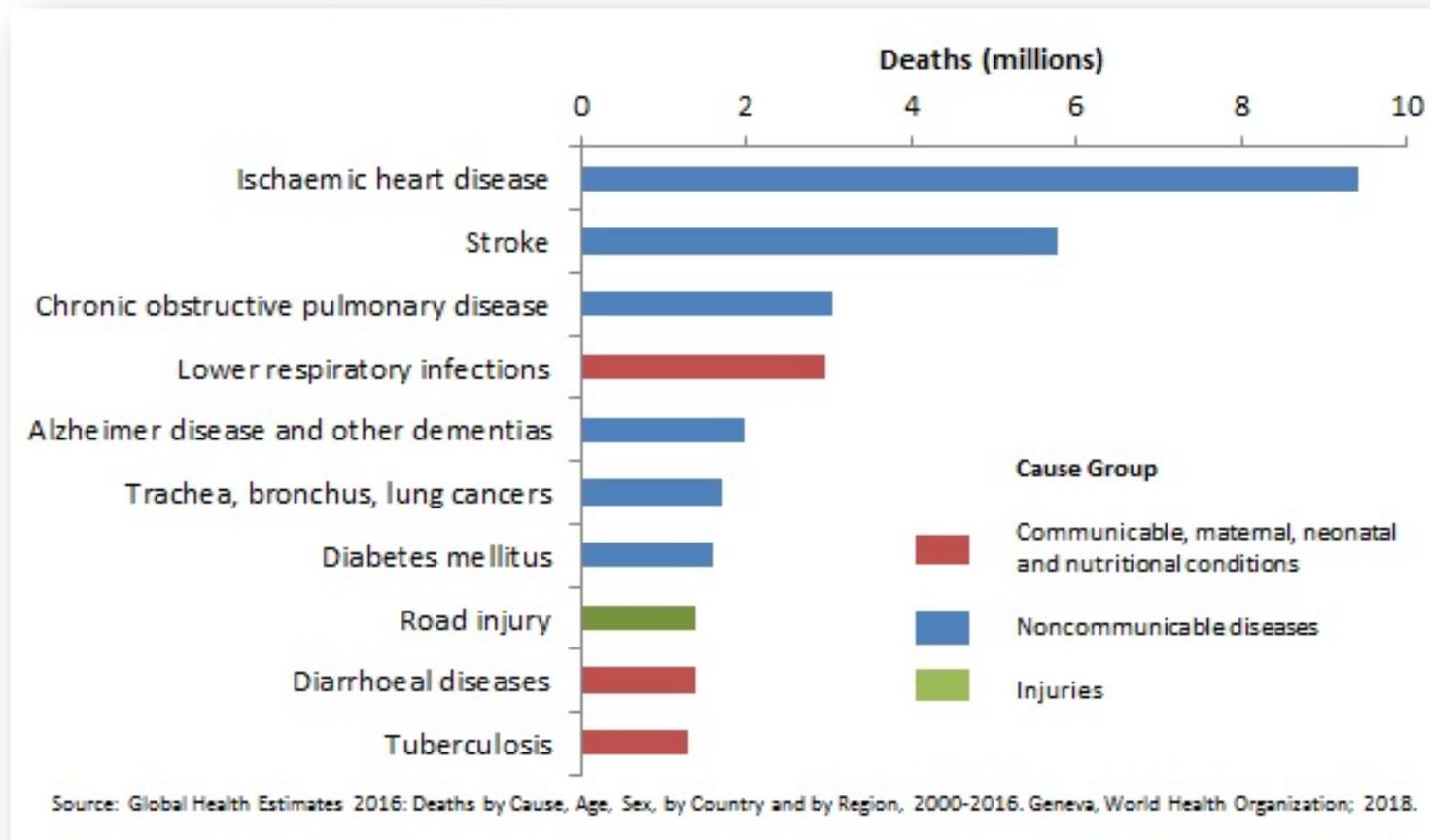
Bases morfológicas das doenças crônicas e degenerativas que afetam múltiplos sistemas

Dr. Felipe C Ribeiro

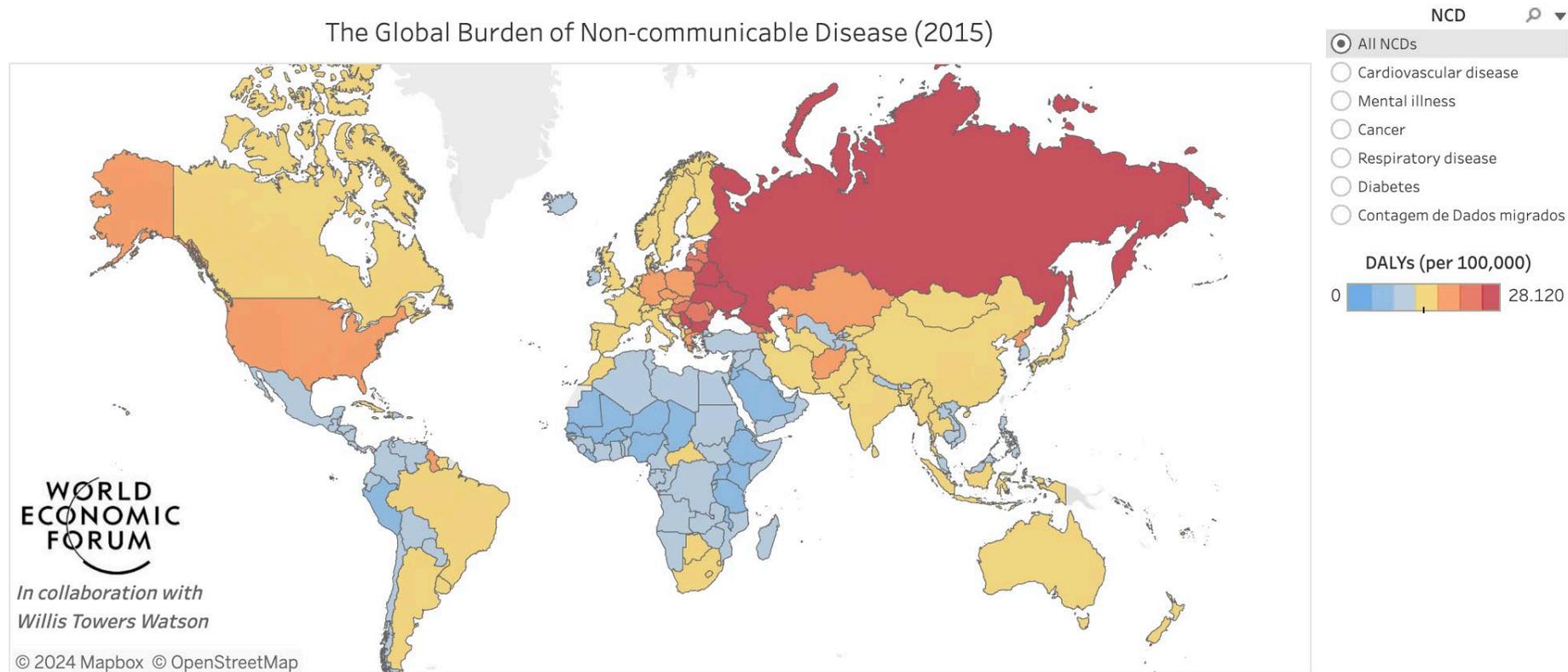
Sumário

- Doenças crônicas e degenerativas: introdução
- Doenças autoimunes: lúpus como modelo
- Diabetes mellitus
- Câncer e progressão tumoral
- Conclusões

Doenças crônicas entre as principais causas de mortalidade no mundo



A prevalência de doenças crônicas e degenerativas no mundo



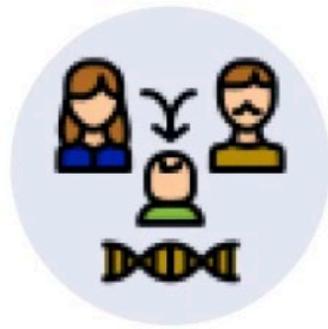
DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS



Fonte: Óbitos – Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SVS/MS)



Causas de doenças crônicas



Genetics

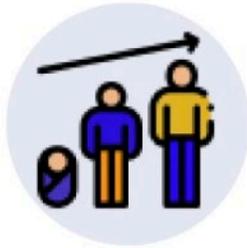


Lifestyle
choices



Environmental
factors

Doenças crônicas e degenerativas: fatores de risco



Age



Family history
of the disease



Poor diet



Exposure to
Environmental
toxins & pollution



Chronic
stress



Lack of
sleep



Lack of
exercise

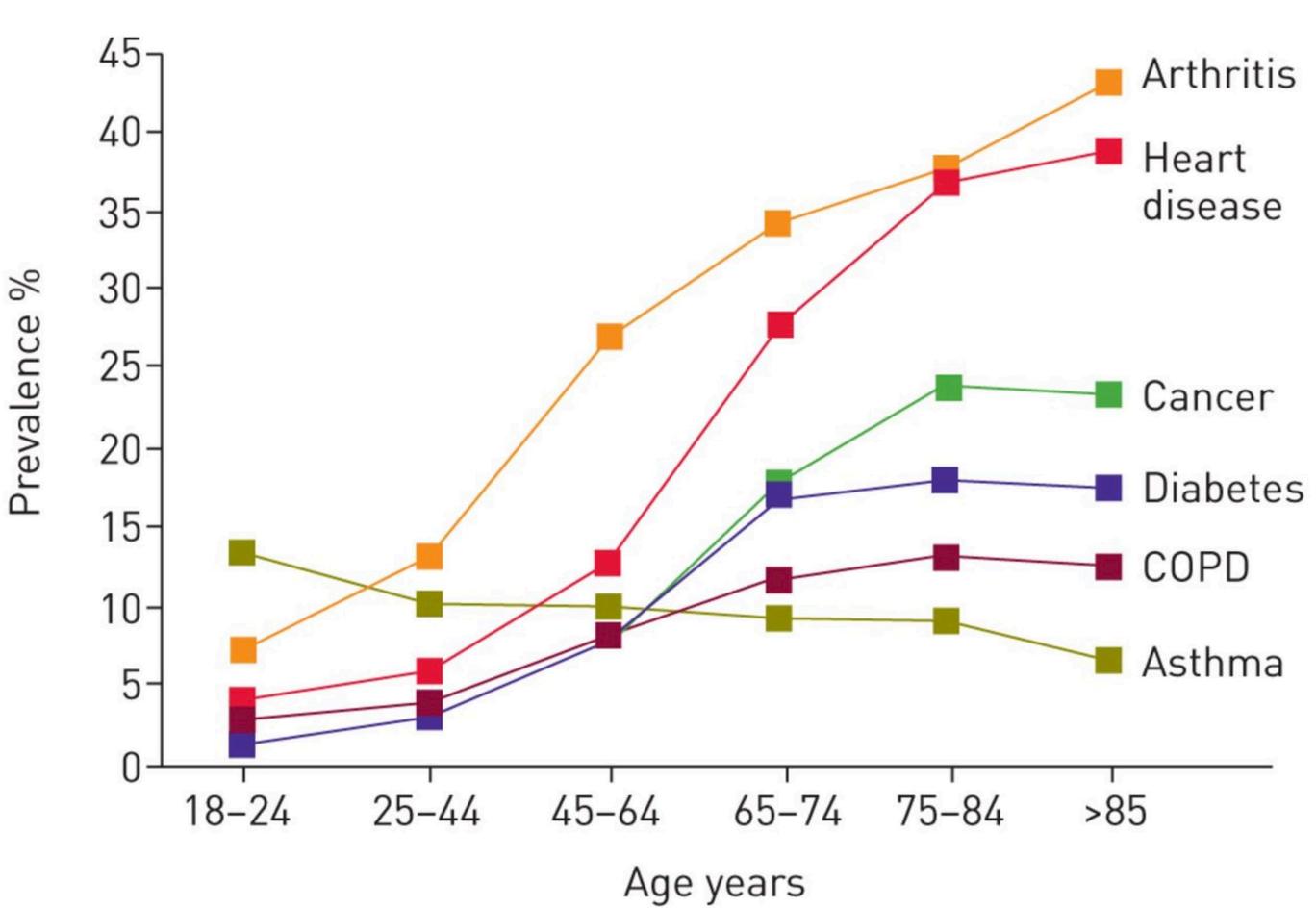


Smoking

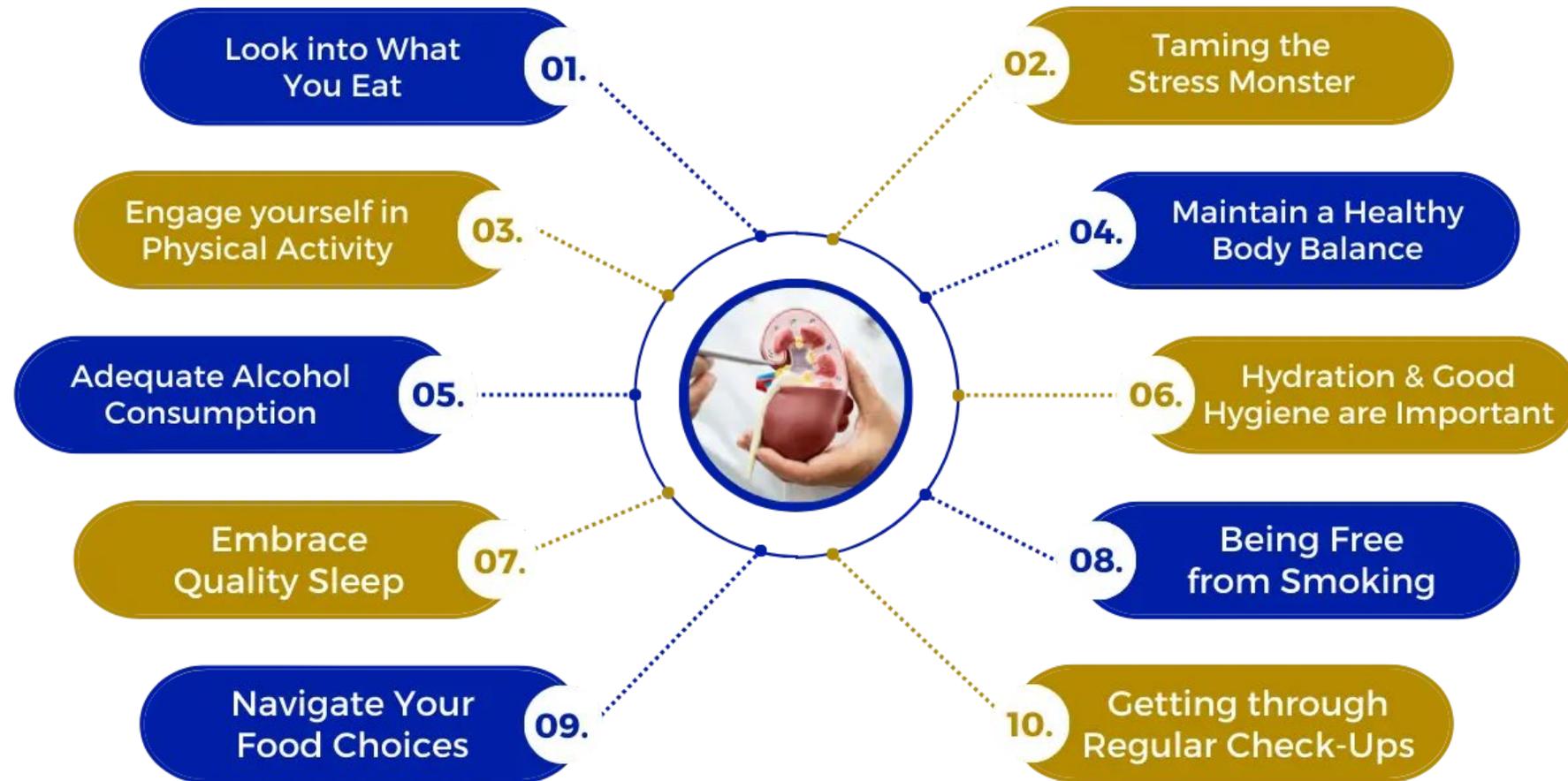


Excessive
alcohol
consumption

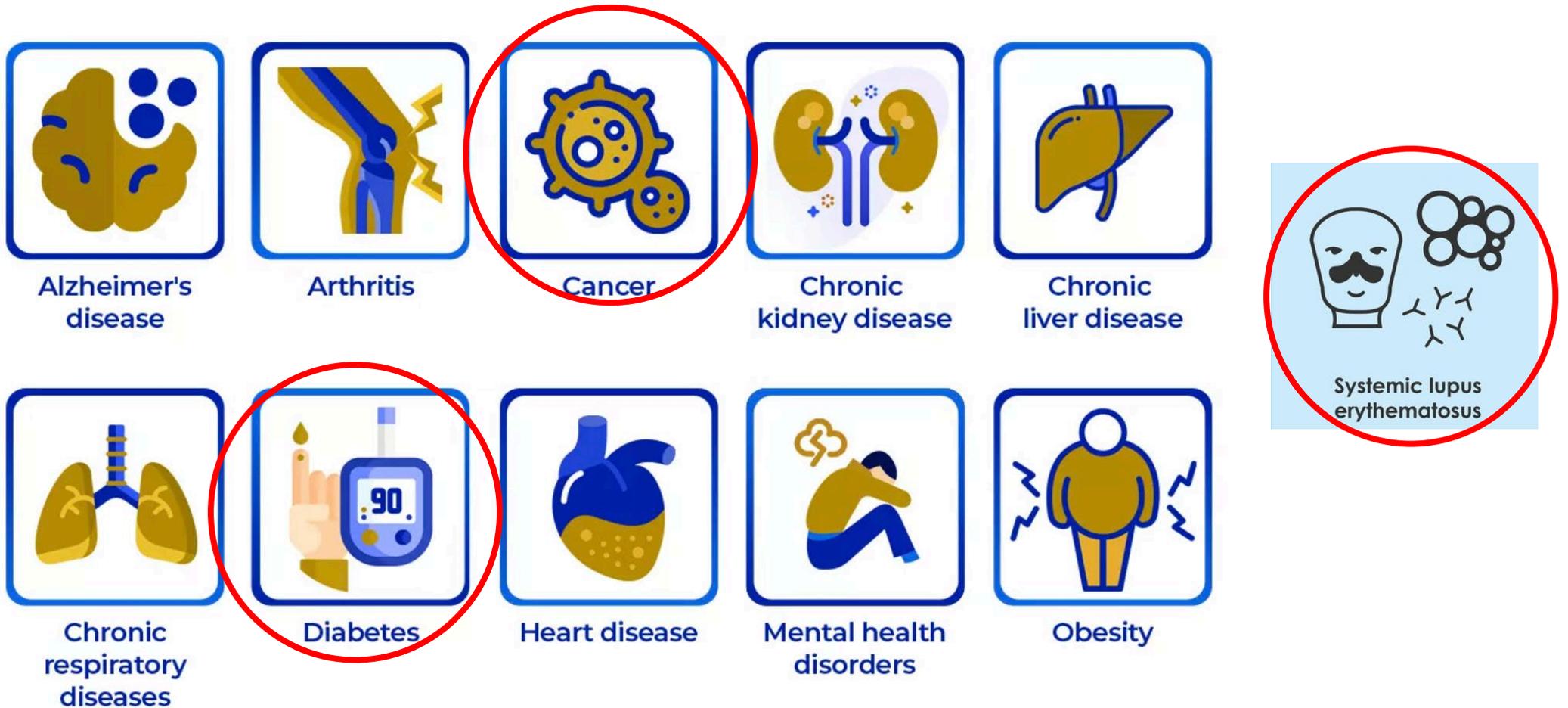
A idade como fator de risco para doenças crônicas



A contribuição do estilo de vida para a prevalência de doenças crônicas



Principais doenças crônicas e degenerativas



Lúpus é uma doença autoimune

Autoimmune diseases Known antigens

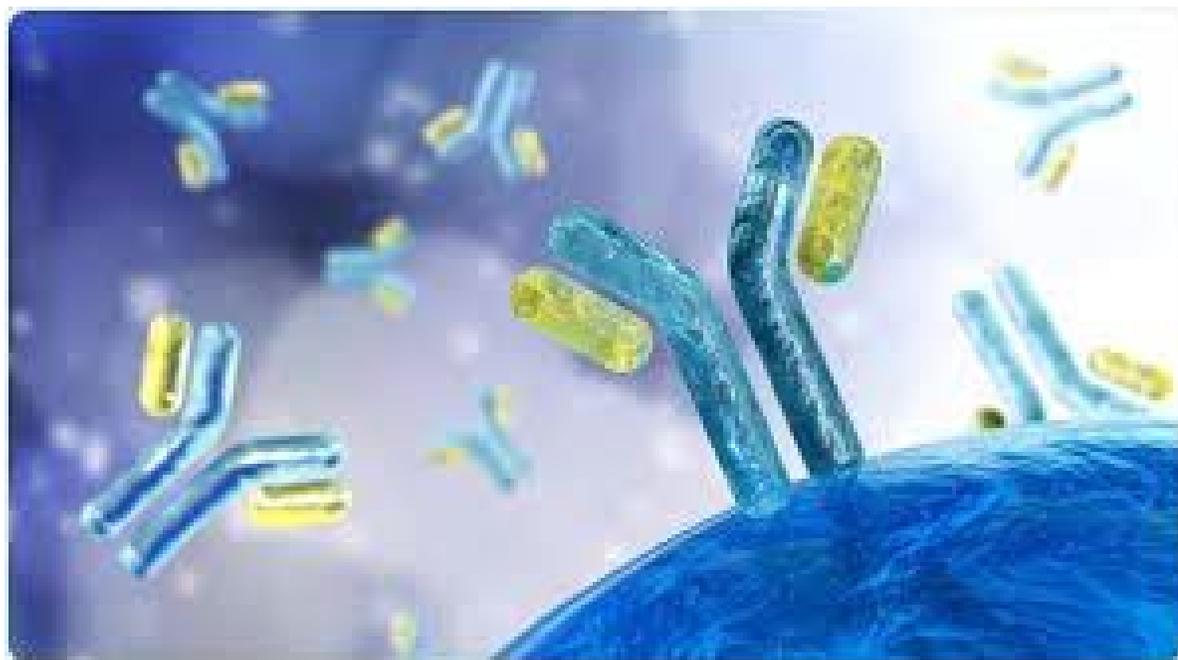
Systemic lupus erythematosus	Spliceosomal snRNP, Ro/La (SS-A/SS-B) particle, histone and native DNA
Sjögren's syndrome	Ro/La ribonuclear particle, muscarinic receptor
Rheumatoid arthritis	Citrullinated cyclic peptide, IgM
Dermatomyositis/ polymyositis	t-RNA synthetases
Diffuse systemic sclerosis	Topoisomerase
Limited systemic sclerosis (CREST)	Centromere proteins

From Scofield RH: *Lancet* 363(9420):1544-1546, 2004.
PMID: 15135604

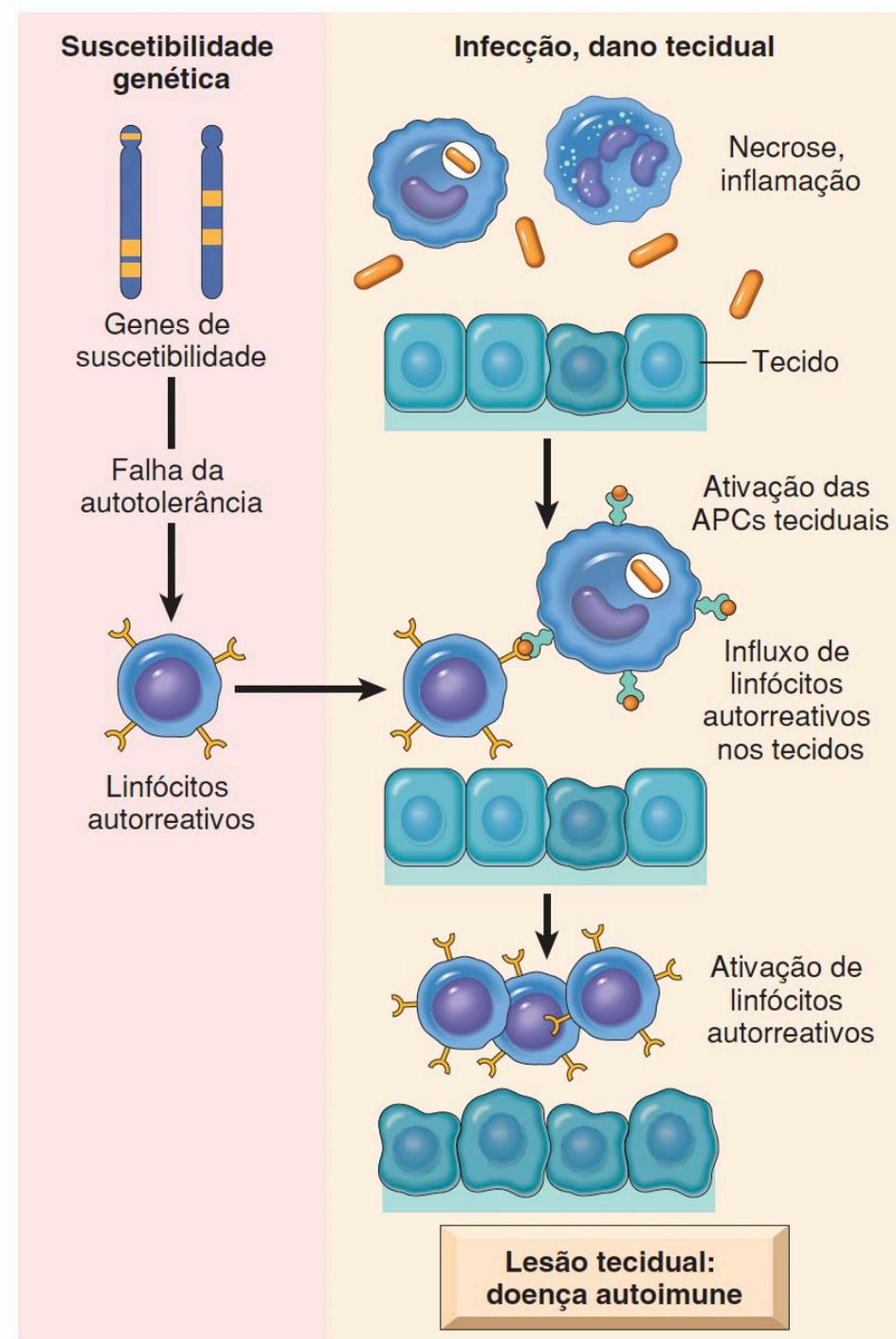
*Autoantibodies as predictors of disease.

Definição: São caracterizadas pela presença de auto-anticorpos que prejudicam o funcionamento de diversos órgãos e possuem manifestações diversas

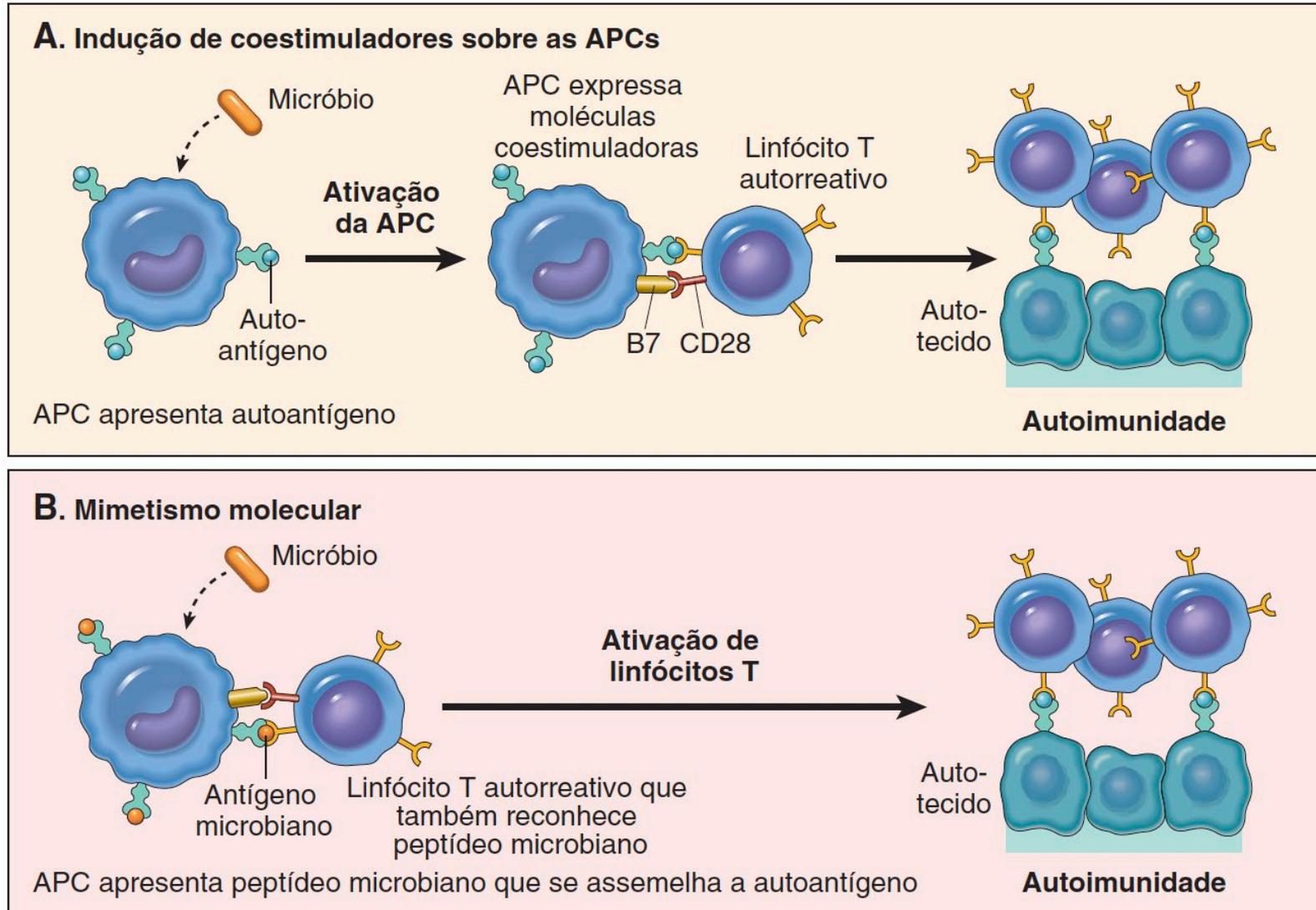
Mecanismos comuns a doenças autoimunes



Robbins e Cotran 8ª edição



Infecções podem induzir autoimunidade



Lupus eritematoso sistêmico



“Lupus deriva do termo em latim para lobo, e as primeiras descrições desta doença usaram este termo para descrever lesões faciais que pareciam com mordidas de lobo”

Surtha et al. J Clin Invest, 2021

TABELA 6–8 Critérios Revisados de 1997 para Classificação de Lúpus Eritematoso Sistêmico*

Critério	Definição
1. Exantema zigomático	Eritema fixo plano ou elevado sobre as eminências zigomáticas, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais
2. Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas com descamação ceratótica aderente e tamponamento folicular; podem ocorrer cicatrizes atróficas em lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Exantema decorrente de reação incomum à luz do sol por história do paciente ou por observação do médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por um médico
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame
6. Serosite	Pleurite — história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado por médico ou evidência de derrame pleural ou Pericardite — documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidência de derrame pericárdico
7. Transtorno renal	Proteinúria persistente > 0,5 g/dL ou > 3 se a quantificação não for feita Cilindros celulares — podem ser de hemácias, hemoglobina, granulares, tubulares ou mistos
8. Transtorno neurológico	Crises convulsivas — na ausência de drogas causadoras ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico) ou Psicose — na ausência de drogas causadoras ou desarranjos metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico)
9. Transtorno hematológico	Anemia hemolítica — com reticulocitose ou Leucopenia — < $4,0 \times 10^9$ células/L (4.000 células/mm ³) no total em duas ou mais ocasiões ou Linfopenia — < $1,5 \times 10^9$ células/L (1.500 células/mm ³) em duas ou mais ocasiões ou Trombocitopenia — < 100×10^9 células/L (100×10^3 células/mm ³) na ausência de drogas causadoras
10. Transtorno imunológico	Anticorpo anti-DNA contra DNA nativo em título anormal ou Anti-Sm — presença de anticorpo contra antígeno nuclear SM ou Achado positivo de anticorpos antifosfolípidios com base em (1) nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) teste positivo para anticoagulante do lúpus, usando um teste-padrão, ou (3), teste sorológico falso-positivo para sífilis sabidamente positivo há pelo menos 6 meses e confirmado por imobilização negativa do <i>Treponema pallidum</i> ou teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente
11. Fator antinuclear	Título anormal de fator antinuclear por imunofluorescência ou uma prova equivalente em qualquer ponto no tempo e na ausência de drogas que sabidamente estejam associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas

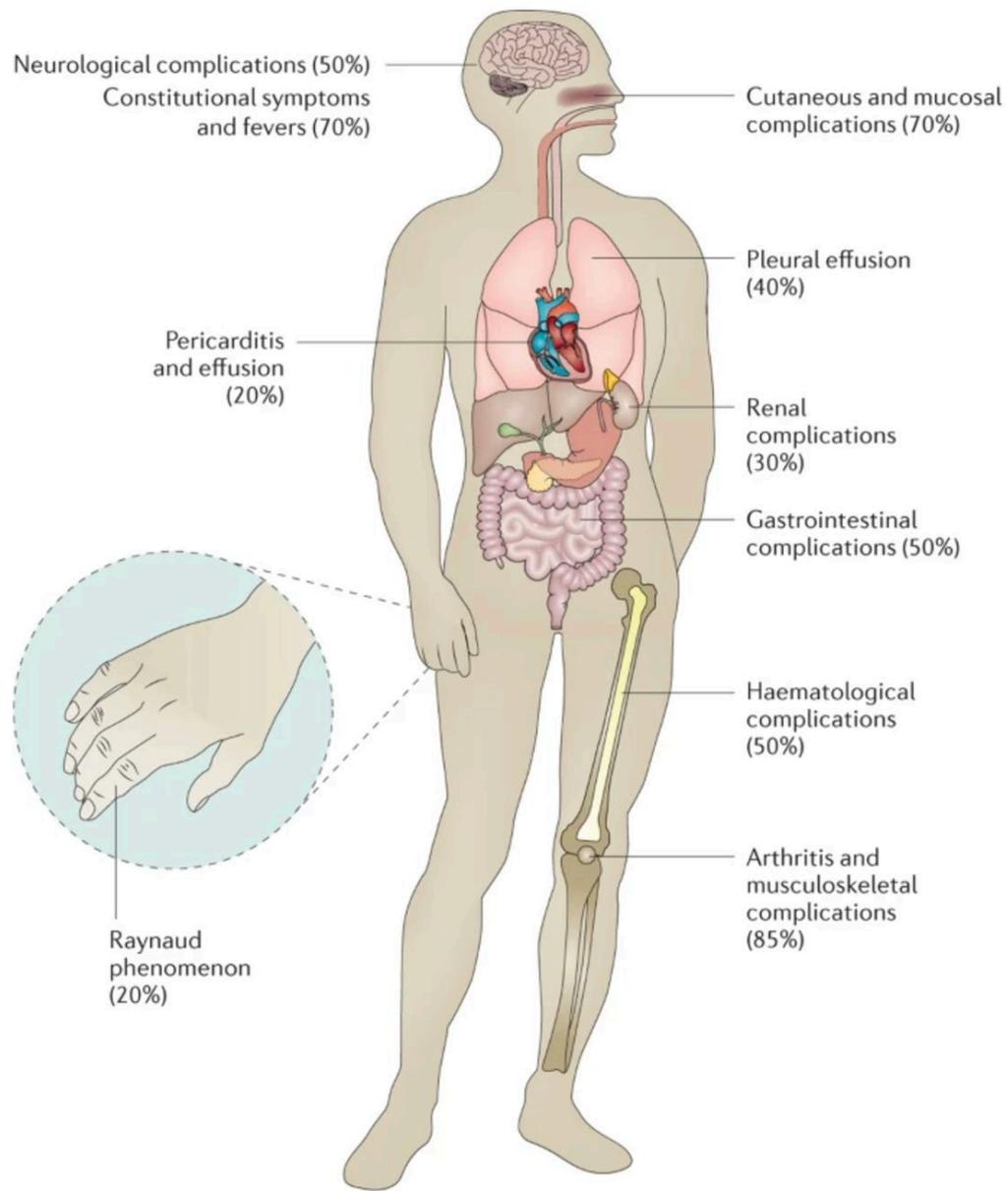


TABELA 6-10 Manifestações Clínicas e Patológicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Manifestação Clínica	Prevalência nos Pacientes (%)*
Hematológicas	100
Artrite	80-90
Pele	85
Febre	55-85
Cansaço	80-100
Perda de peso	60
Renais	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleurite	45
Mialgias	35
Pericardite	25
Gastrointestinais	20
Fenômeno de Raynaud	15-40
Oculares	15
Neuropatia periférica	15

*As porcentagens são aproximadas e podem variar com a idade, a etnia e outros fatores.

Patogênese do lupus

AUTOANTIBODIES

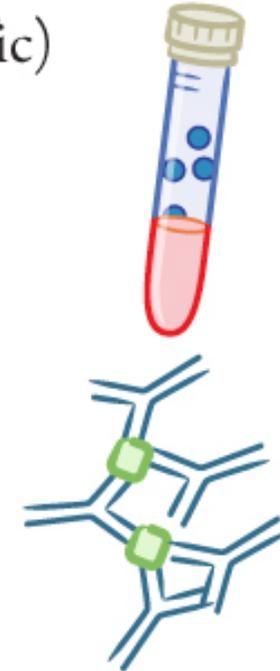
ANA

Sensitive (not specific)

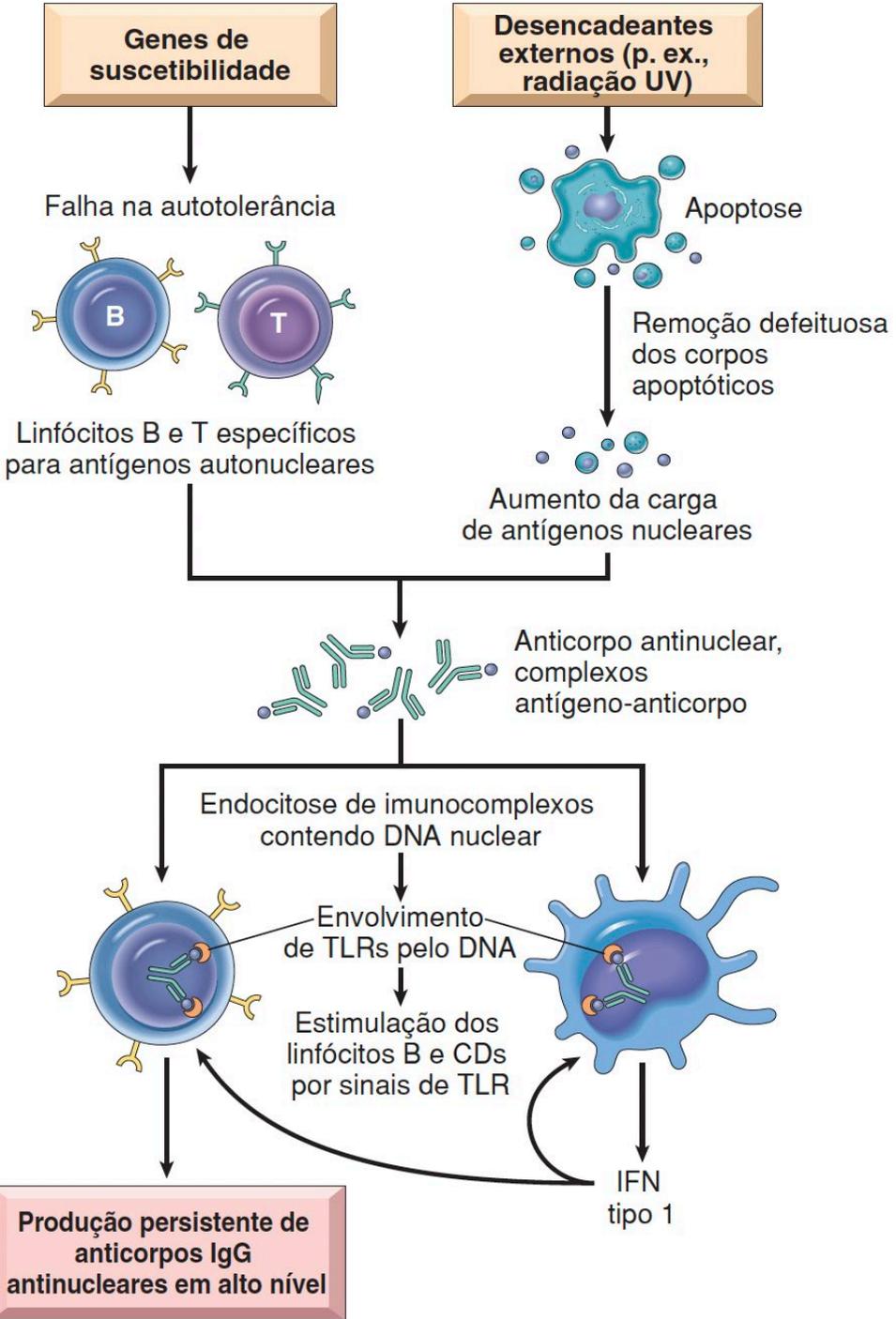
dSDNA, Smith
Specific

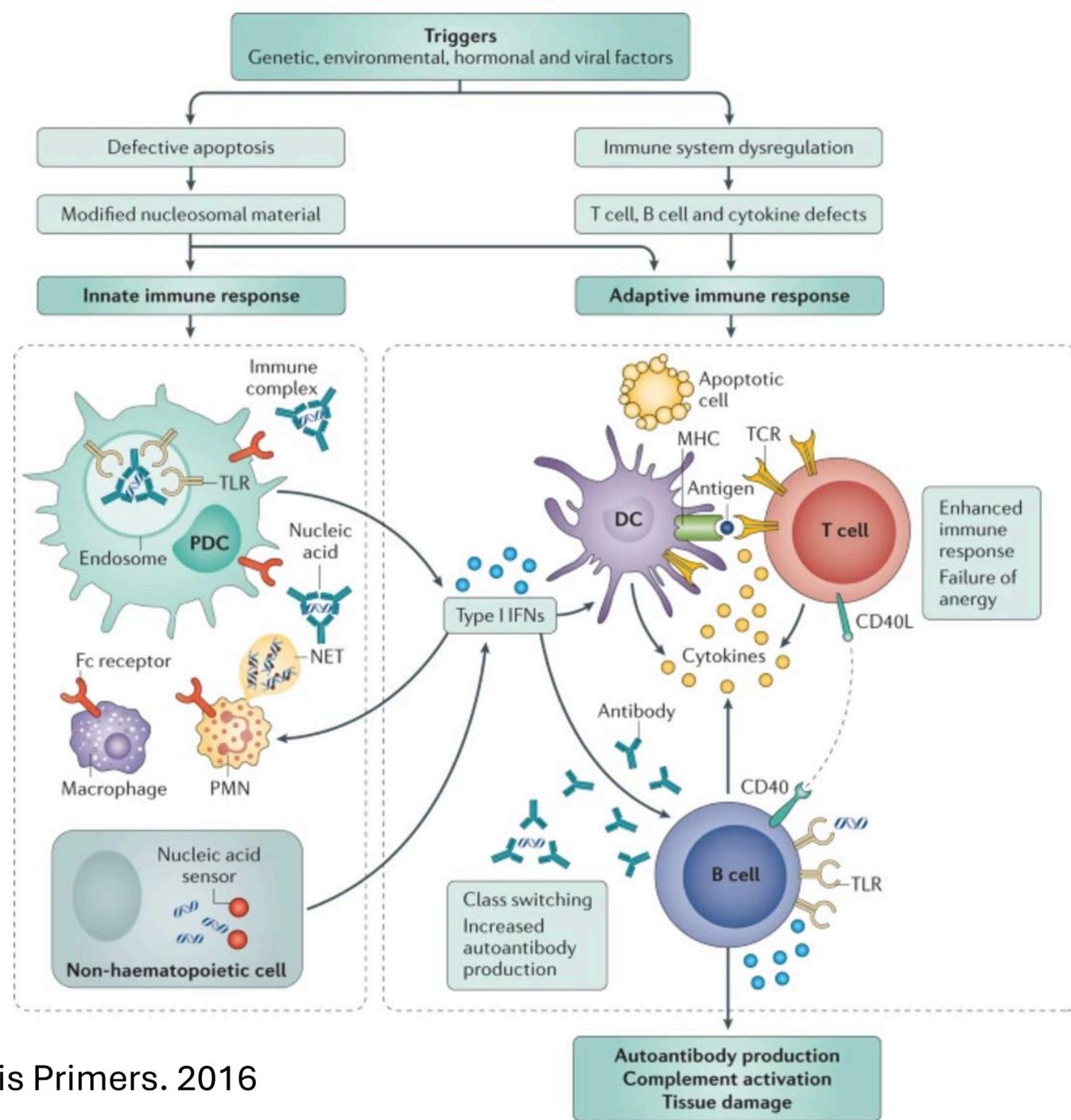
Anti-histone
Drug-induced lupus

Anti-phospholipid
Thromboembolism



Robbins e Cotran 8ª edição





Sinais clássicos do lupus

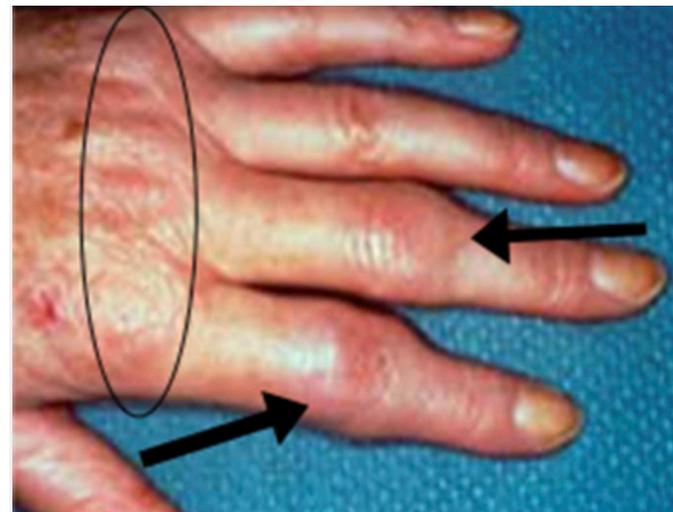
Erupção malar



Erupção discoide



Articulações inchadas



Úlceras orais

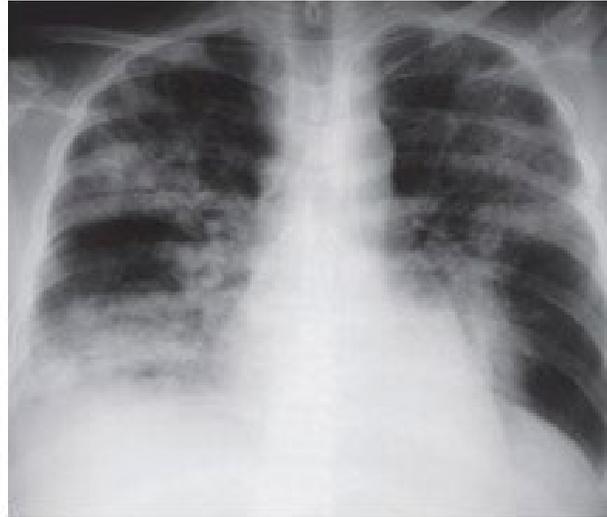


Comprometimento pulmonar no lupus

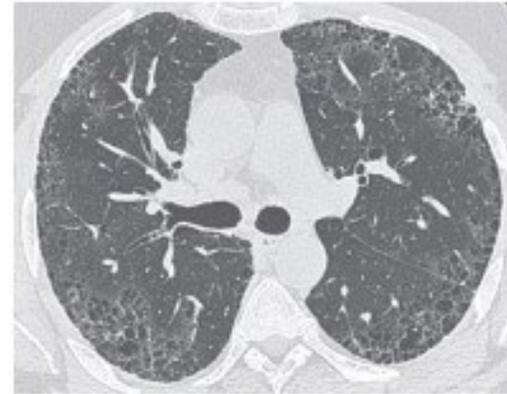
Derrame pleural (HAHN, 2006)



Alveolite/pneumonite



Doença intersticial pulmonar



Hemorragia alveolar (HAHN, 2006)



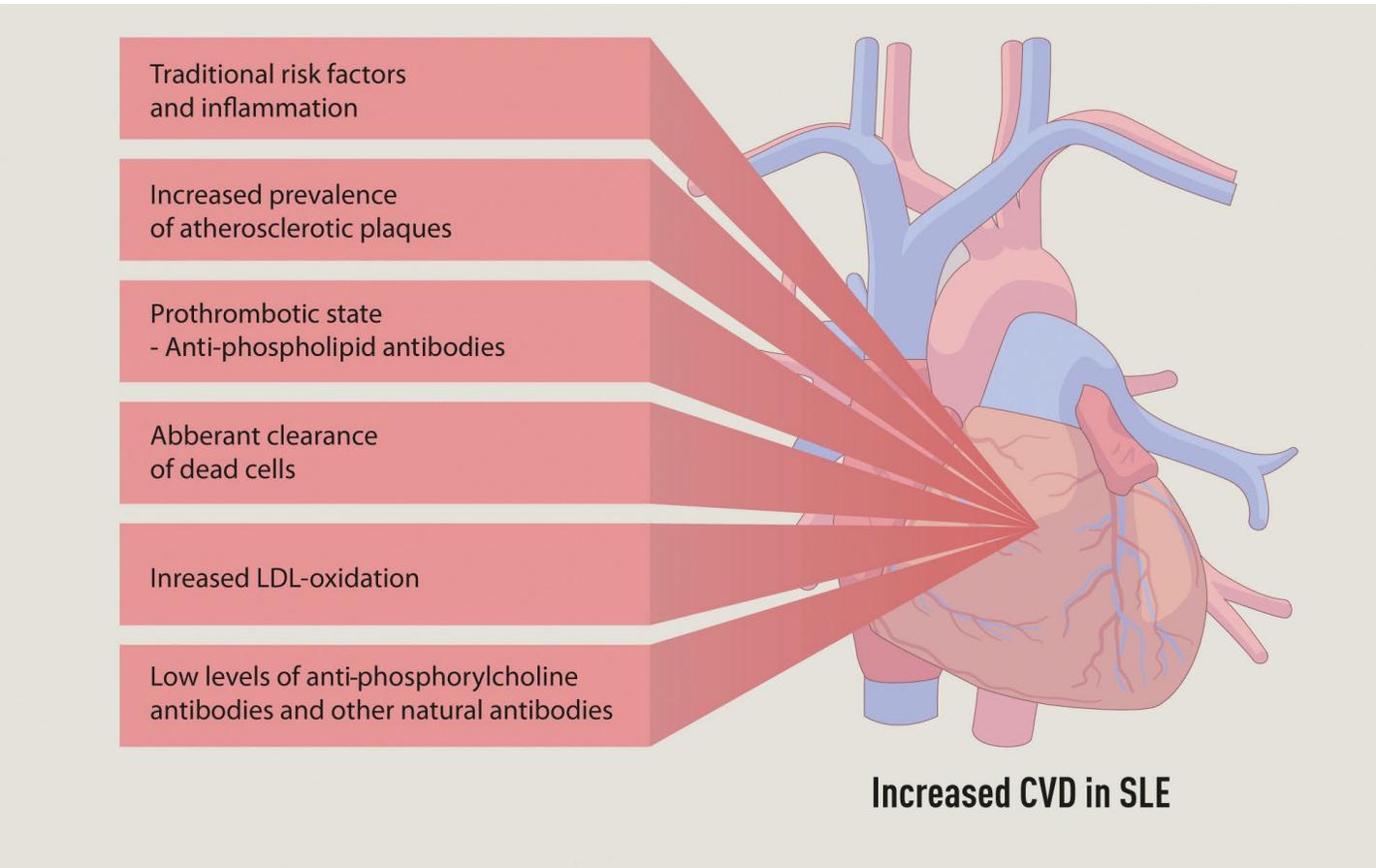
Hipertensão alveolar



Síndrome do pulmão retraído (shrinking lung)



Comprometimento cardiovascular no lupus



FALCÃO et al, 2000; MARCELINA et al, 1999

Comprometimento renal no lupus

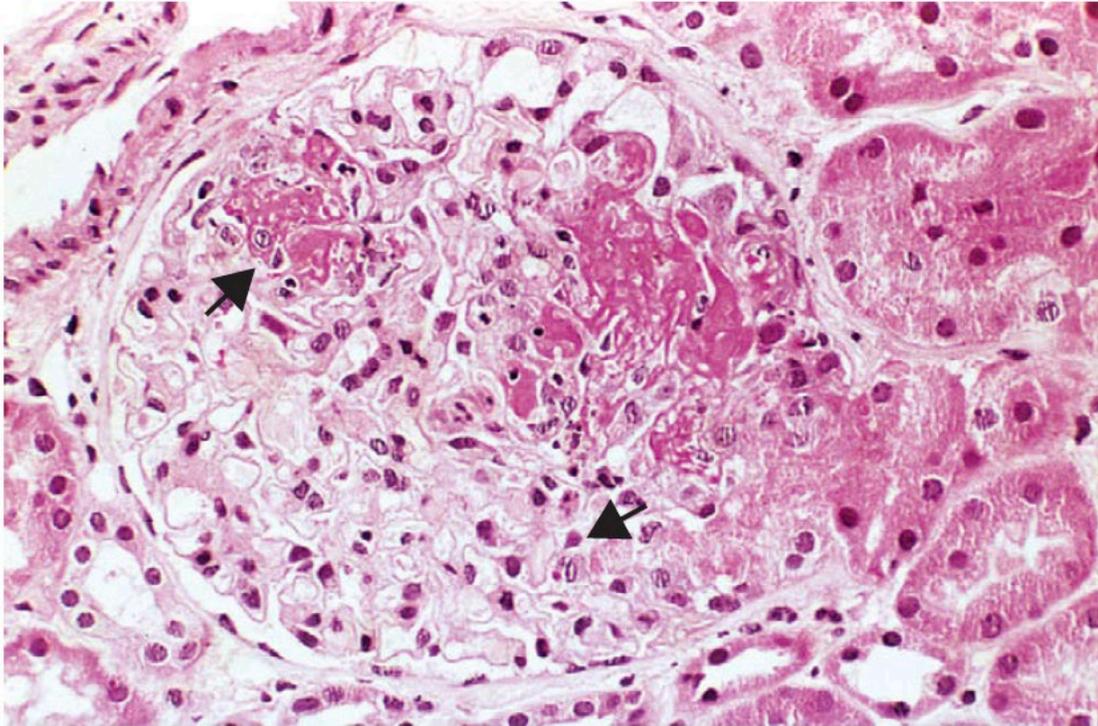


FIGURA 6-28 Nefrite lúpica, tipo proliferativo focal. Há duas lesões necrosantes no glomérulo (*setas*). (Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

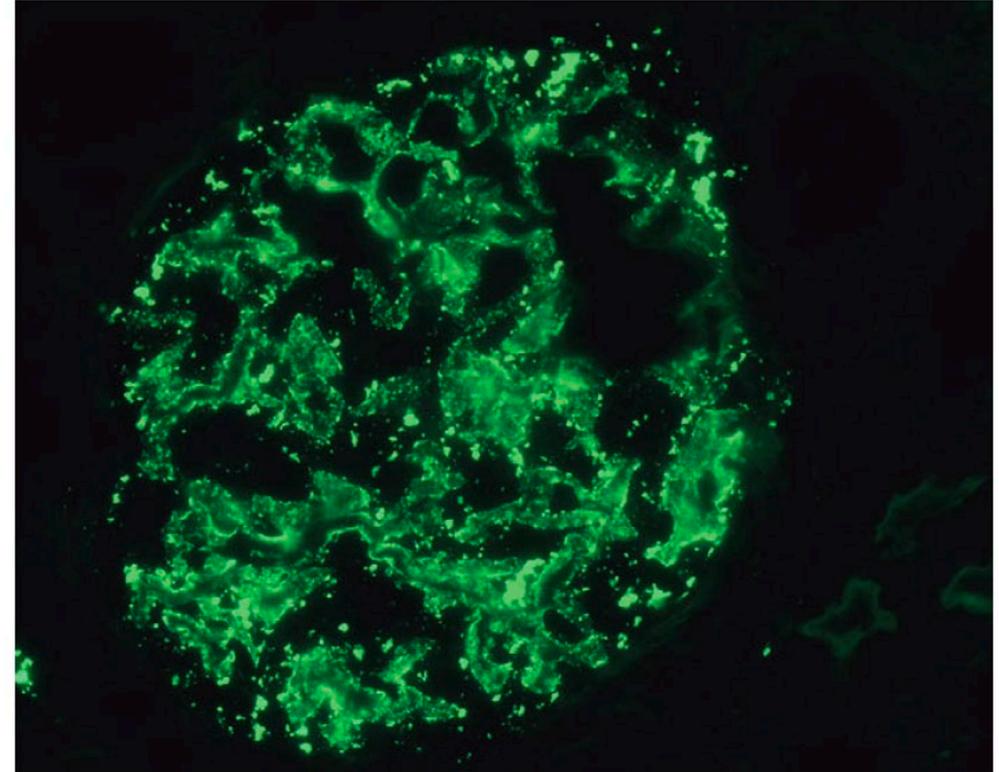


FIGURA 6-30 Deposição de imunocomplexos no lúpus eritematoso sistêmico. Micrographia com imunofluorescência de um glomérulo corado com anti-IgG fluorescente de um paciente com nefrite lúpica proliferativa difusa. Observe os depósitos de IgG mesangiais e nas paredes capilares. (Cortesia da Dra. Jean Olson, Departamento de Patologia, Universidade da Califórnia em San Francisco, San Francisco, CA.)

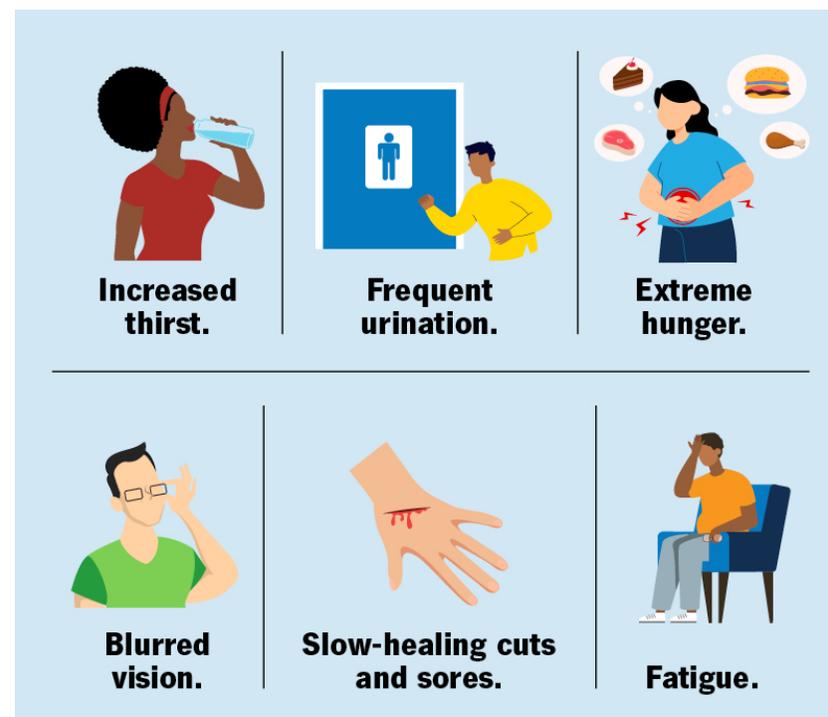
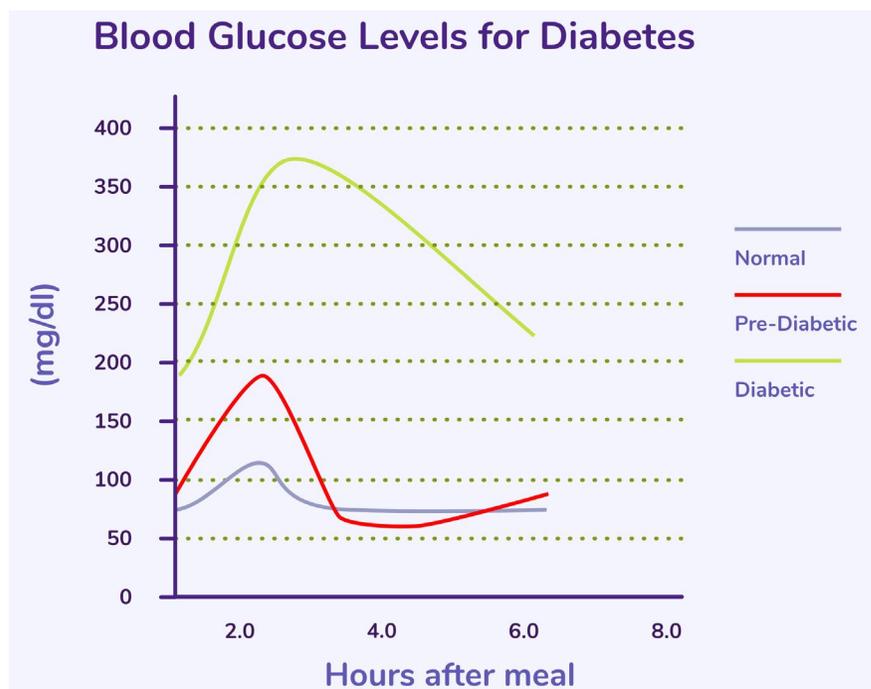
Desafios na pesquisa e no manejo do lupus

1. Heterogeneidade de apresentações clínicas e acometimento sistêmico;
2. Tratamentos genéricos e inespecíficos visando imunossupressão.

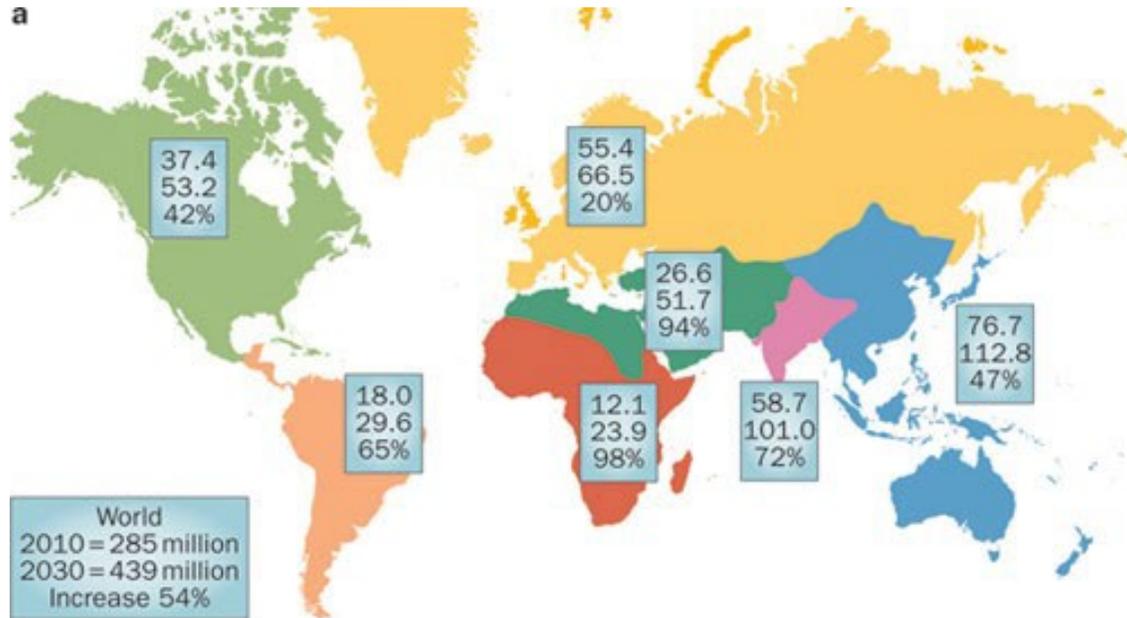
Drugs	FDA	EMA
Prednisone	✓	NA
Prednisolone	✓	NA
Methylprednisolone	✓	NA
Aspirine	✓	NA
NSAIDs	–	NA
Chloroquine	–	NA
Hydroxychloroquine	✓	NA
Thalidomide	–	–
Azathioprine	–	NA
Cyclophosphamide	–	NA
Methotrexate	–	NA
Mycophenomate mofetil	–	–
Cyclosporine	–	NA
Rituximab	–	–
Belimumab	✓*	✓**

Diabetes mellitus: definição

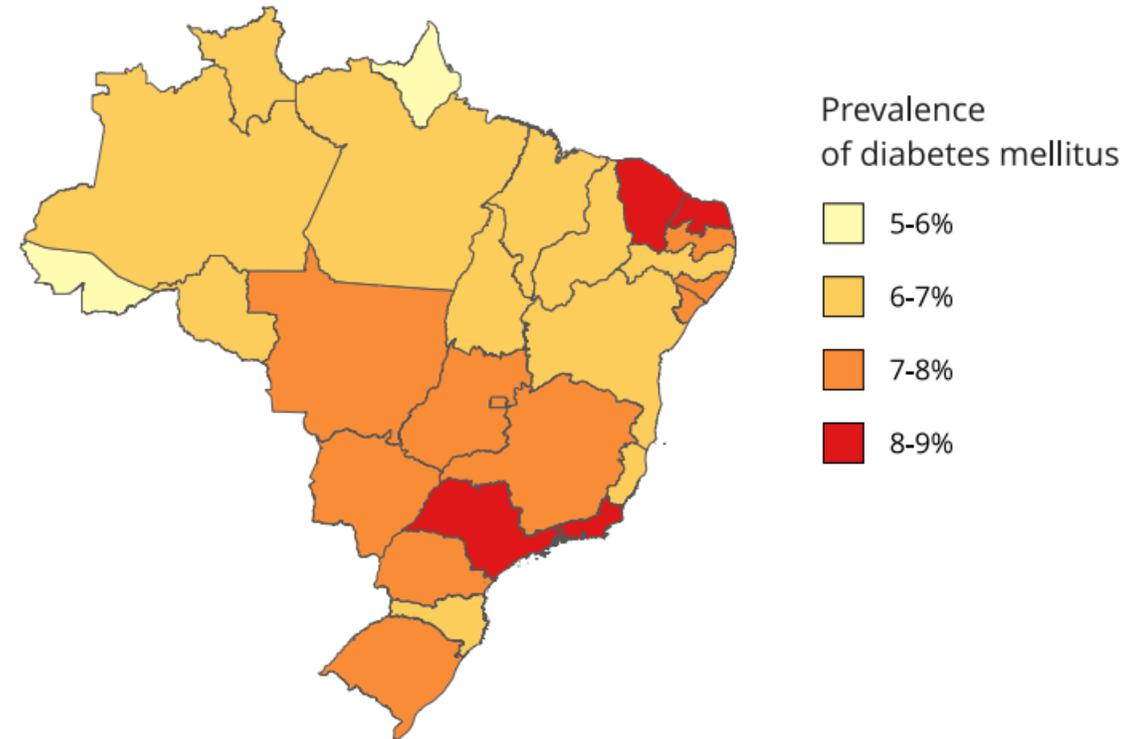
- Doença caracterizada pela hiperglicemia persistente decorrente da reduzida produção de insulina ou de sinalização insuficiente nos tecidos-alvo.



Prevalência do diabetes mellitus



<https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.183>



<https://www.scielo.br/j/csp/a/4YWtmtvQkgFm3mmQ4f7kxD/r/abstract/?lang=pt>

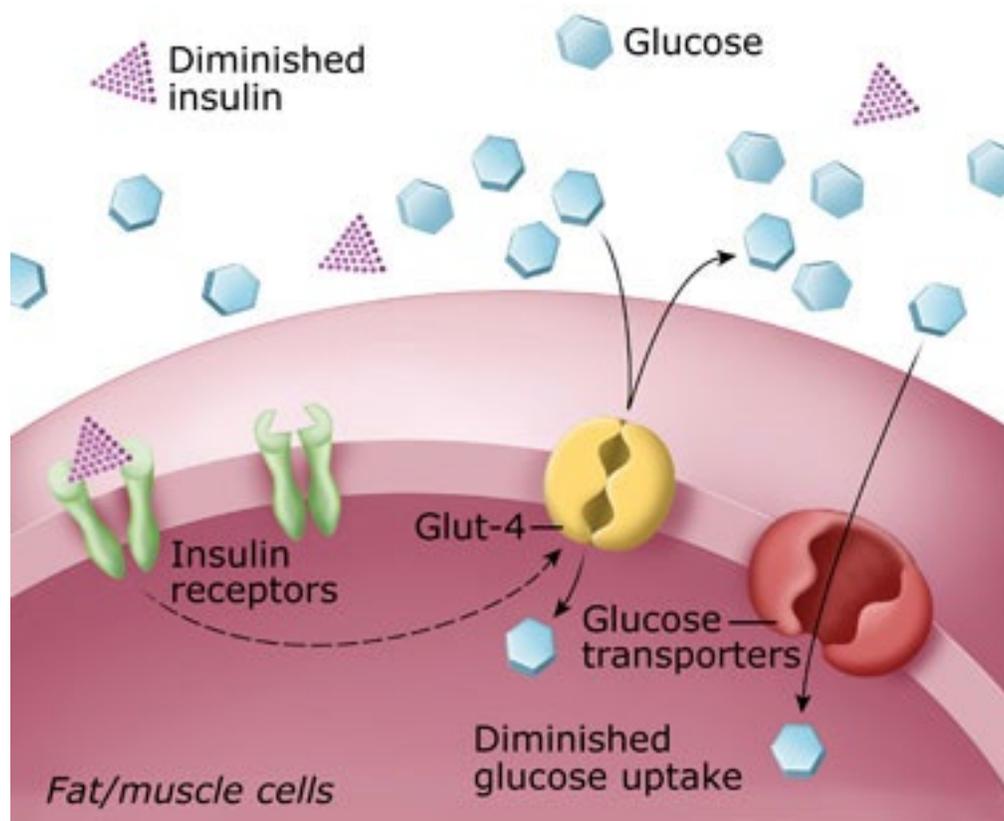
Diabetes mellitus do tipo 1 e do tipo 2

DIABETES MELLITUS	
TYPE 1 VS TYPE 2	
TYPE 1 DIABETES	TYPE 2 DIABETES
<ul style="list-style-type: none">• Occurs when the pancreas is unable to produce enough insulin• Tends to develop at a young age• Cannot be prevented• Require insulin therapy	<ul style="list-style-type: none">• Occurs due to insulin resistance (i.e. when the body does not respond well to insulin)• Tends to develop at an older age• Can be prevented with lifestyle changes• Can be managed with lifestyle modifications alone if diagnosed early
<ul style="list-style-type: none">• Both share symptoms of frequent urination, increased thirst, extreme hunger, unintentional weight loss, fatigue, blurry vision, sores or wounds that heal slowly, and numbness and tingling sensation in hands and feet.• Both can benefit from lifestyle modifications such as a healthy diet, physical activity, blood sugar level monitoring, and management of stress and other existing health conditions.	

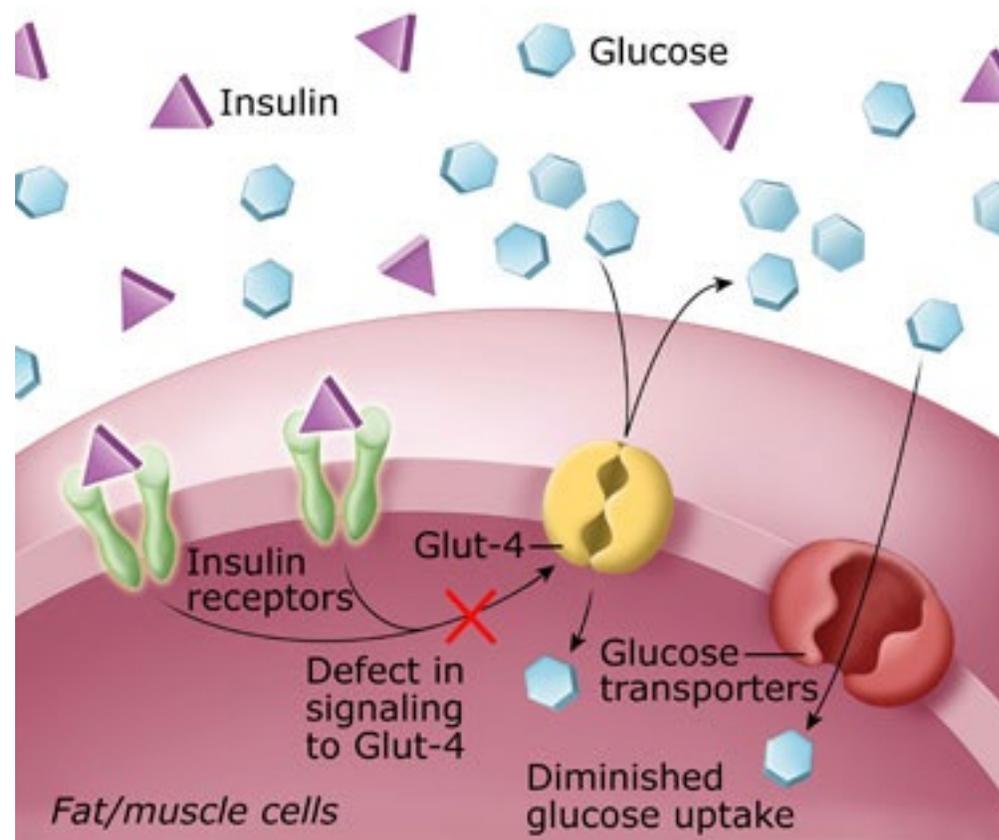
<https://www.homage.sg/health/type-1-type-2-diabetes/>

Diabetes mellitus do tipo 1 e do tipo 2

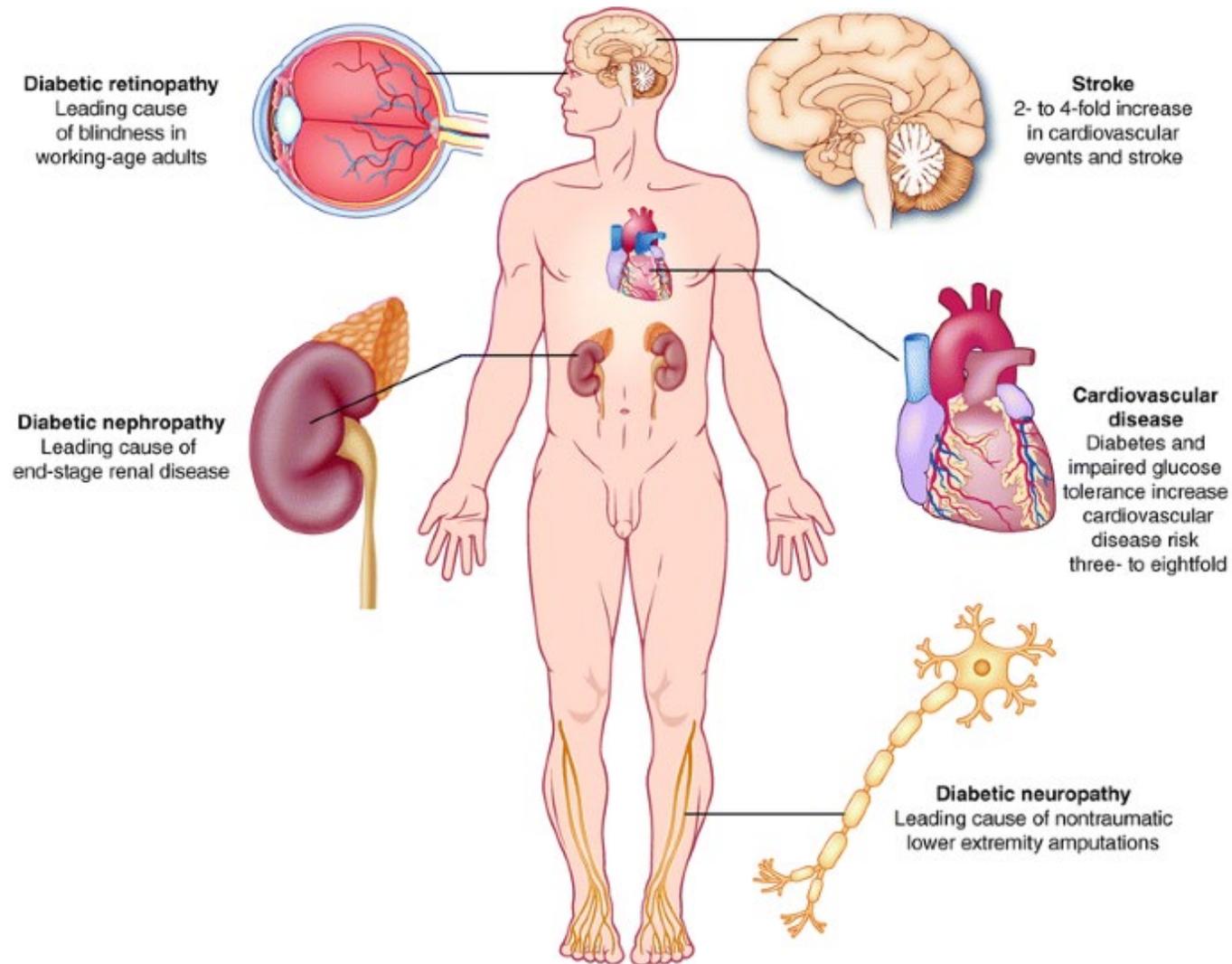
Type 1 Diabetes: Insufficient Insulin



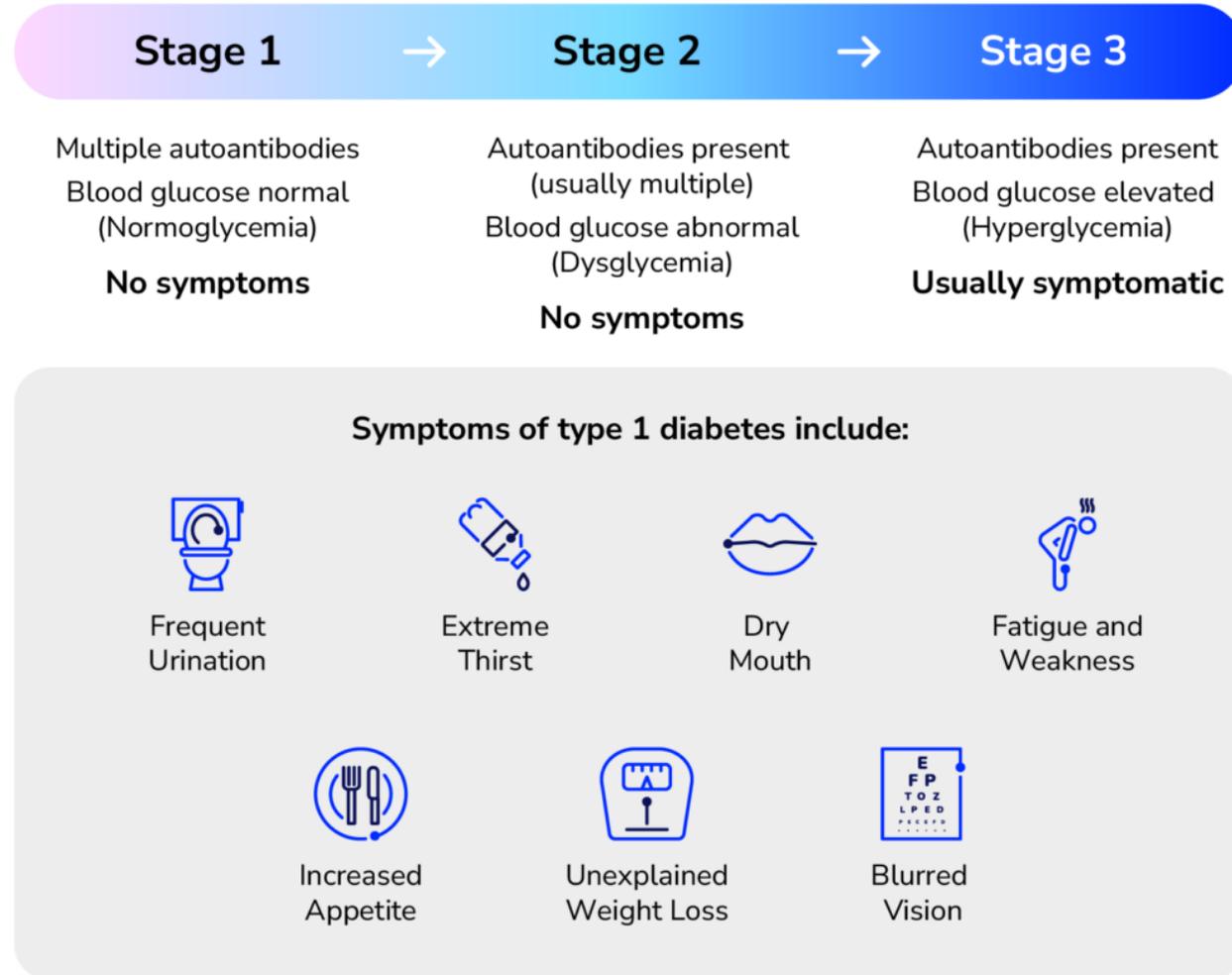
Type 2 Diabetes: Insulin Resistance



O diabetes mellitus impacta vários sistemas



Diabetes mellitus tipo 1: perfil autoimune



Diabetes mellitus tipo 2

TYPE 2

Body can't use insulin properly



Can develop at any age



Most cases can be prevented

90-95%

In adults, type 2 diabetes accounts for approximately 90-95% of all diagnosed cases of diabetes.

nearly 5,300

Nearly 5,300 youth diagnosed each year in 2017 and 2018

Risk factors for type 2 diabetes:



Being overweight



Having a family history



Being physically inactive



Being 45 or older

1.2 Million

People 18 years or older diagnosed with diabetes in 2021

Box 1 | Modifiable and nonmodifiable risk factors for T2DM

Modifiable risk factors

- Overweight or obesity
- Physical inactivity
- Sedentary behavior
- Dietary factors
- Smoking
- Previously identified glucose tolerance (IGT and/or IFG)
- Abnormal lipids (elevated triglycerides, low HDL cholesterol levels)
- Hypertension
- Inflammation
- Intrauterine environment

Non-modifiable risk factors

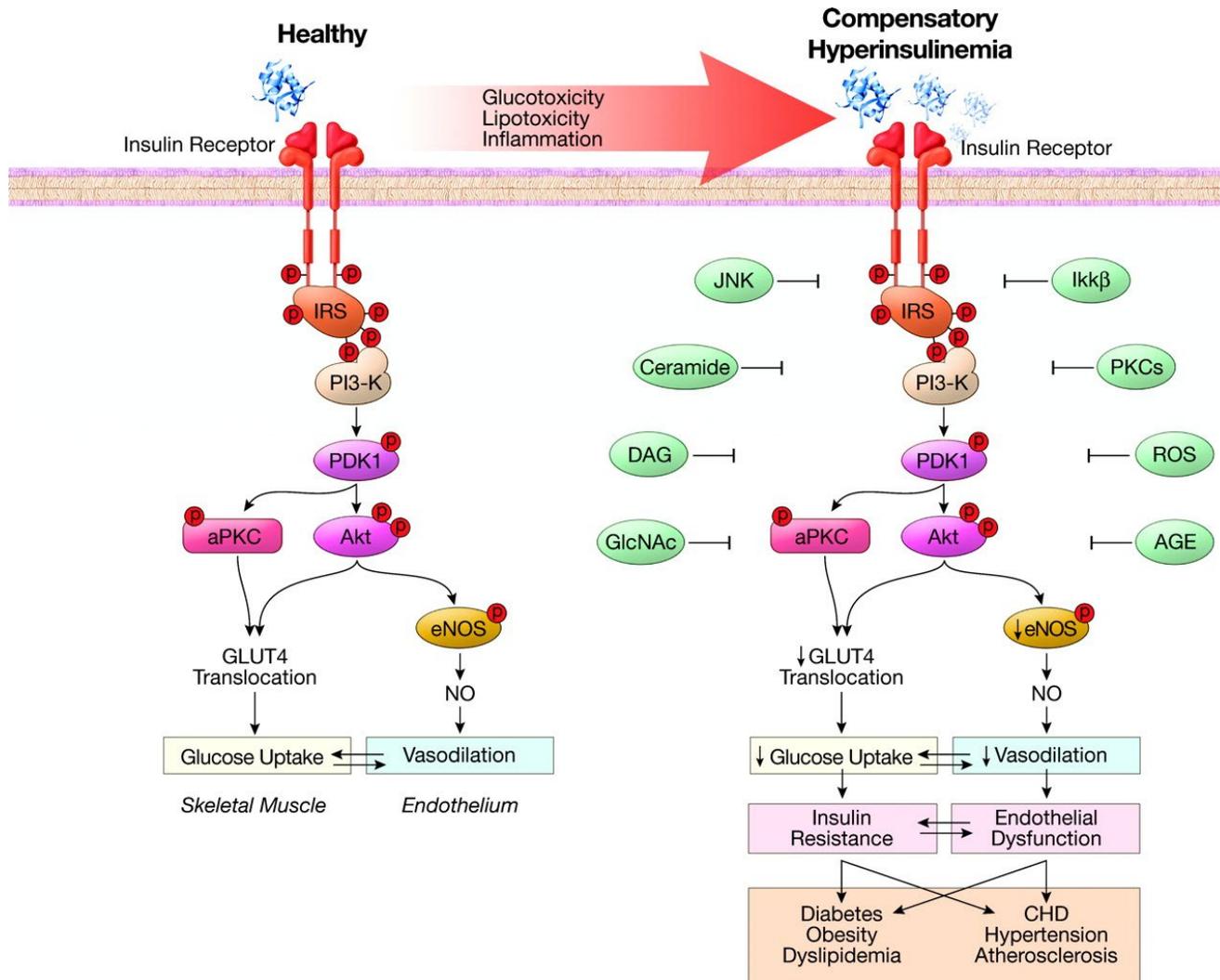
- Age
- Sex
- Ethnicity
- Family history of T2DM
- History of gestational diabetes
- Polycystic ovary syndrome

Abbreviations: IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

<https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.183>

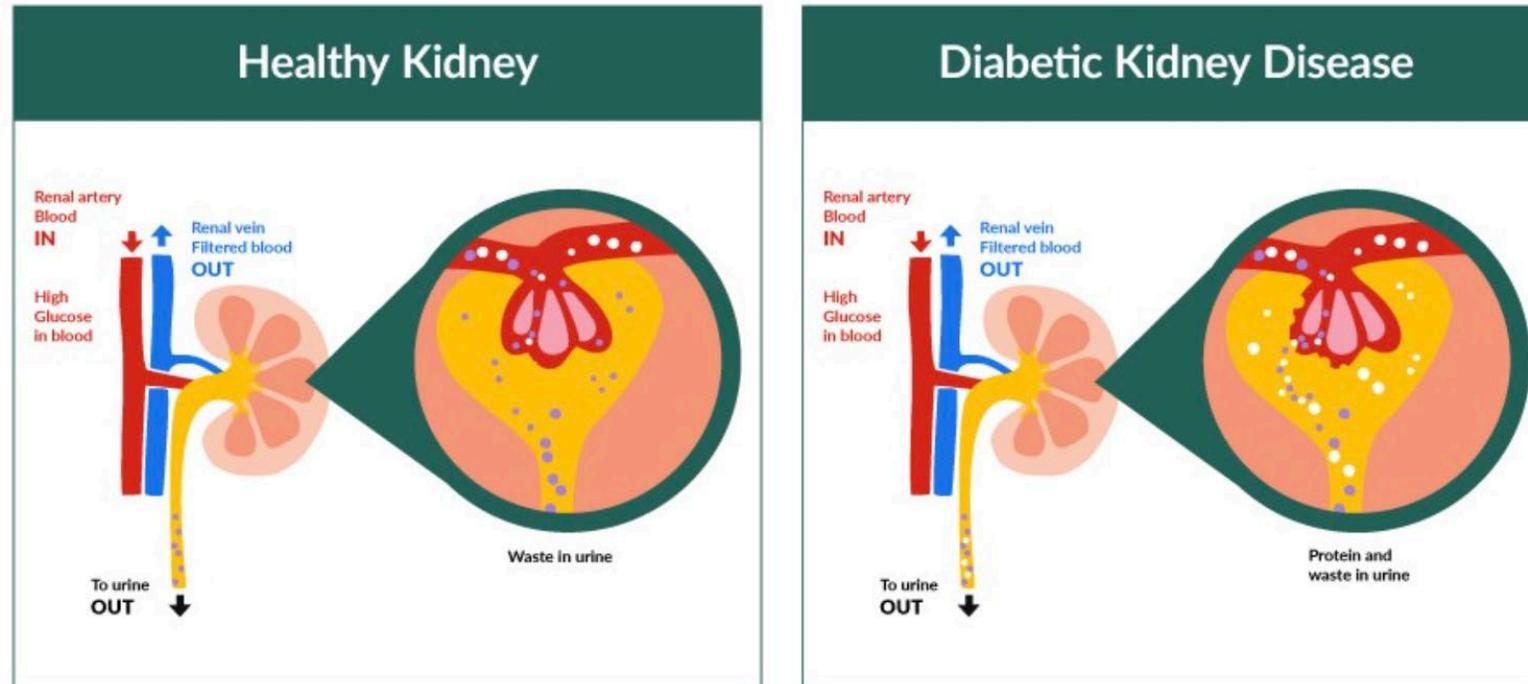
<https://www.cdc.gov/diabetes/about/about-type-2-diabetes.html>

Hiperinsulinemia compensatória no diabetes tipo 2



Pode levar à falha pancreática e dependência de insulina especialmente em casos não-tratados

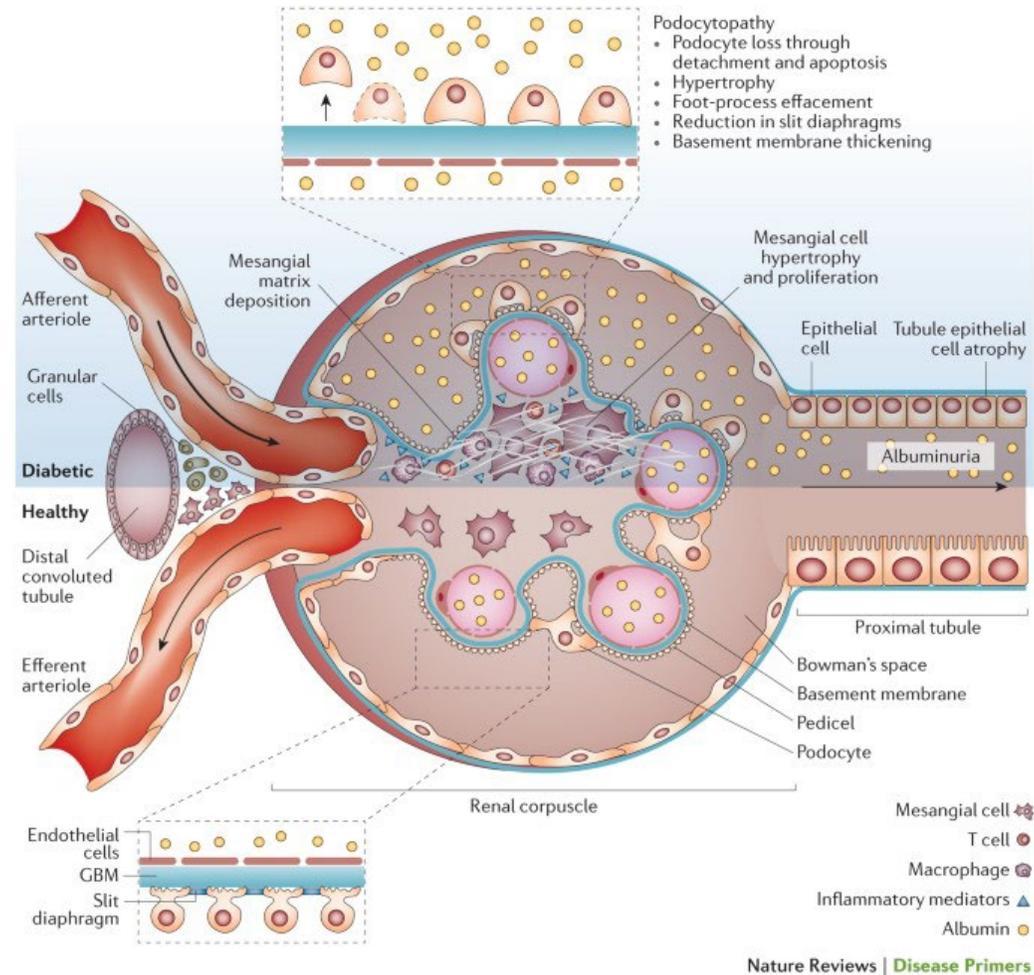
Nefropatia diabética



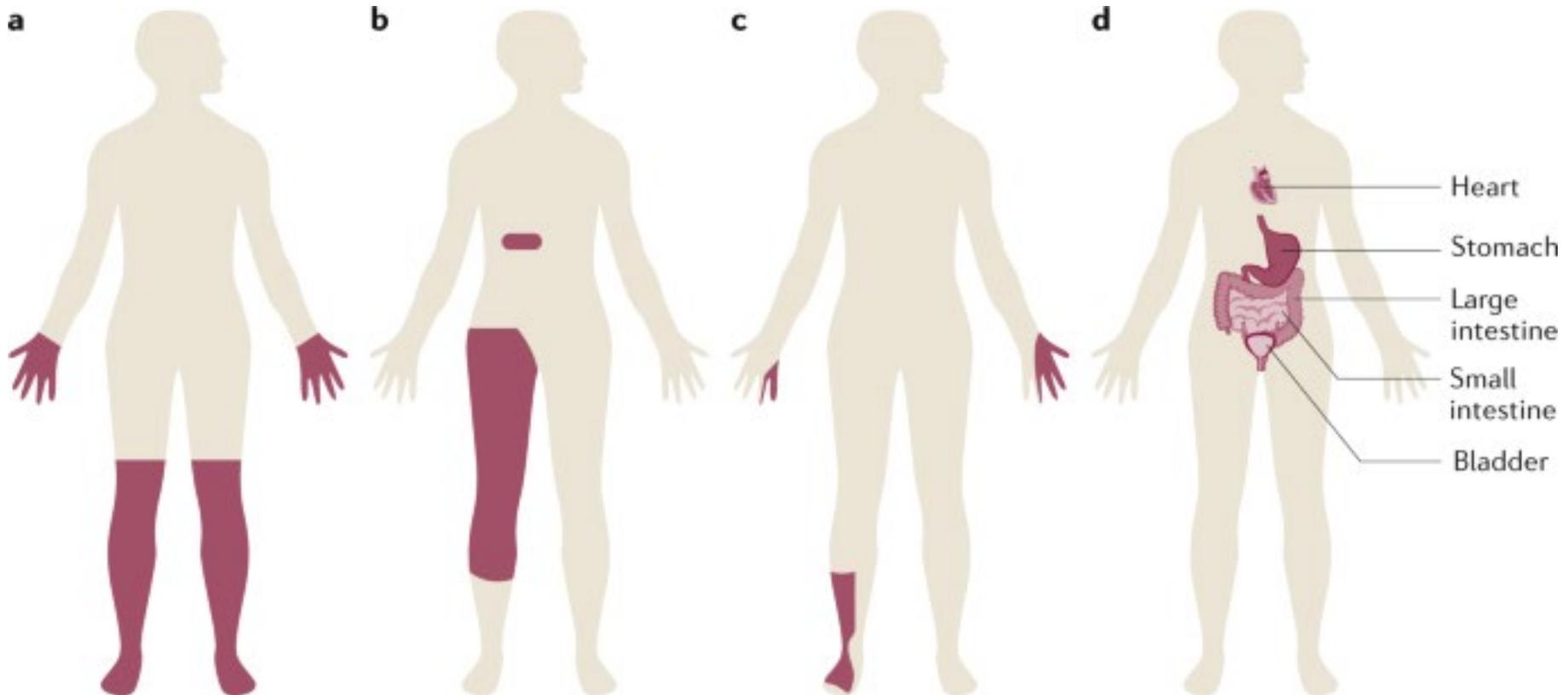
<https://www.mytype1diabetes.nhs.uk/resources/internal/diabetes-and-the-kidneys/>

Afeta metade dos pacientes de T2M e um terço dos T1M

Nefropatia diabética



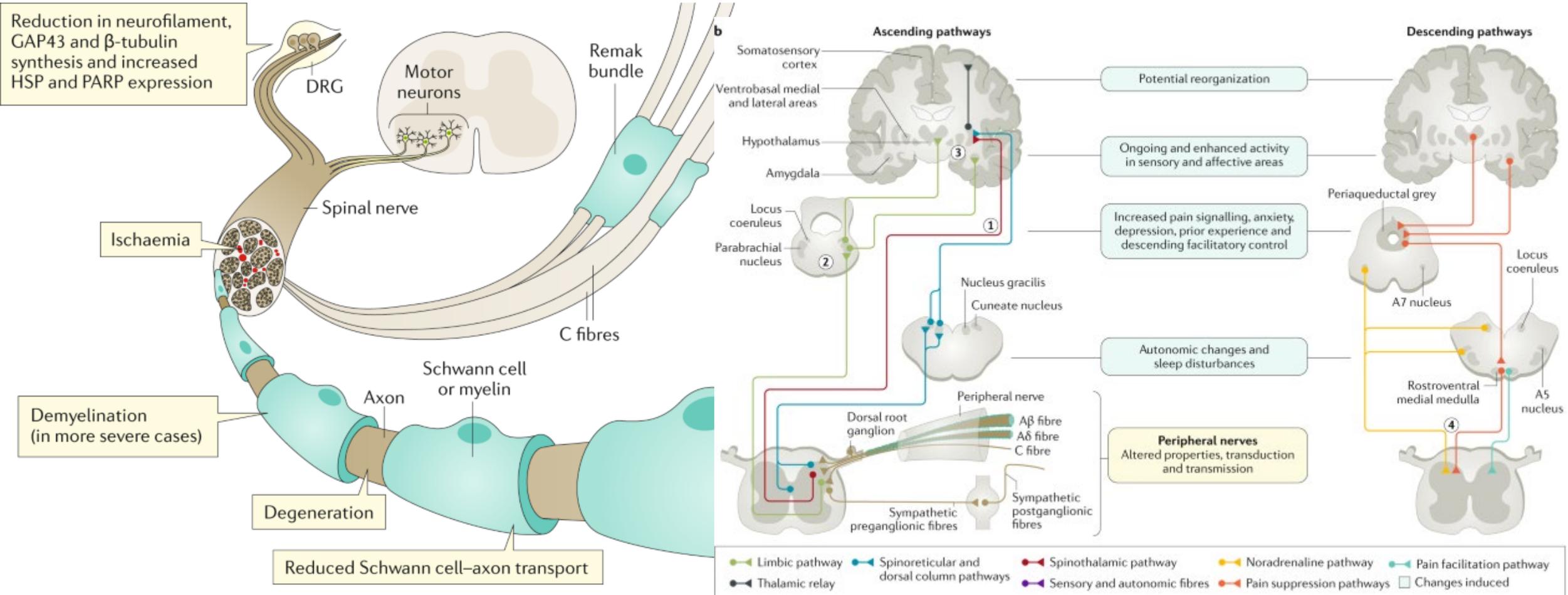
Polineuropatia diabética



Distribuição dos nervos afetados

Feldman et al. Nat Rev Dis Primers, 2019

Polineuropatia diabética



Alterações microestruturais

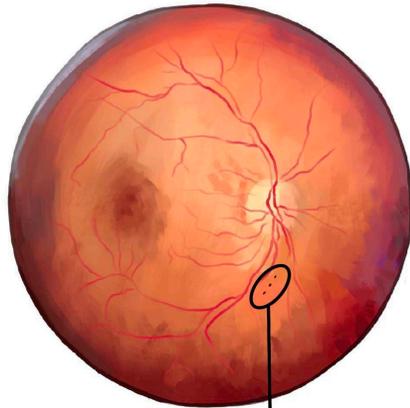
Feldman et al. Nat Rev Dis Primers, 2019

Alterações anatômicas e suas consequências

Retinopatia diabética

Stage One

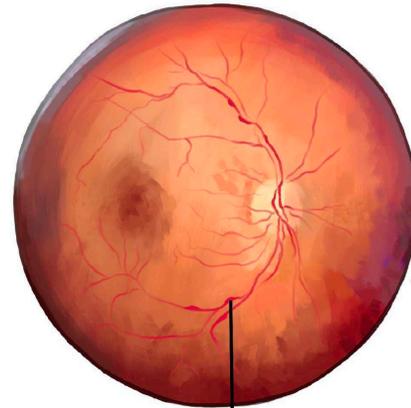
Mild non-proliferative diabetic retinopathy



Small swellings called microaneurysms appear.

Stage Two

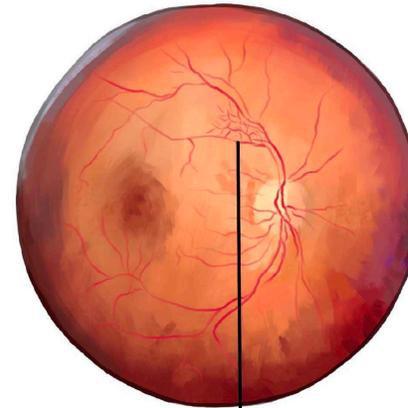
Moderate non-proliferative diabetic retinopathy



Microaneurysms, bleeding and deposits may be present.

Stage Three

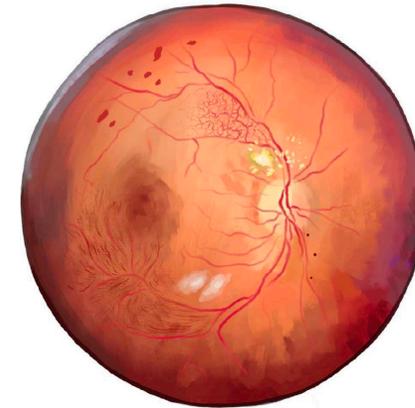
Severe non-proliferative diabetic retinopathy



An increased number of microaneurysms, bleeding and blood vessel abnormalities are present.

Stage Four

Proliferative diabetic retinopathy

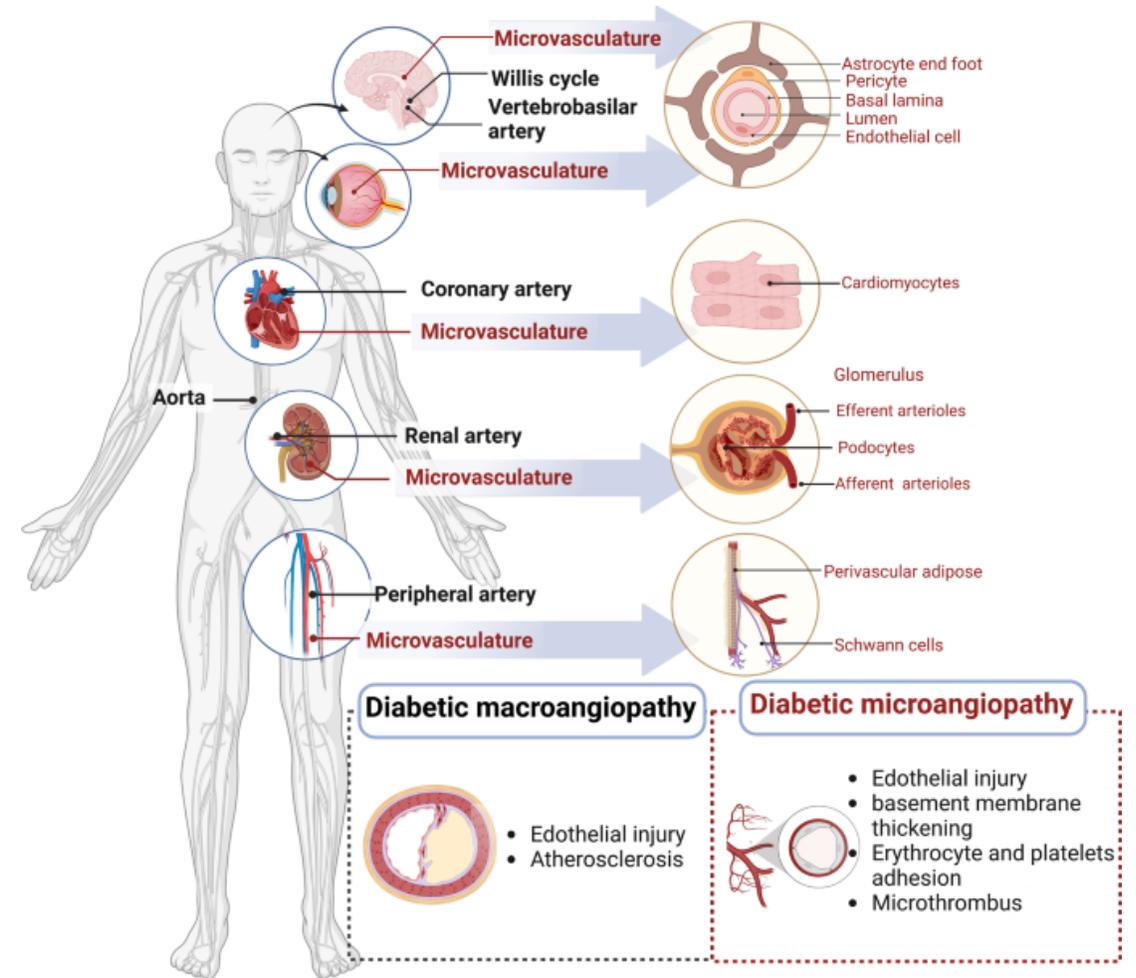


Blocked blood flow triggers the creation of new abnormal blood vessels (neovascularization). This can lead to scar tissue and retinal detachment.

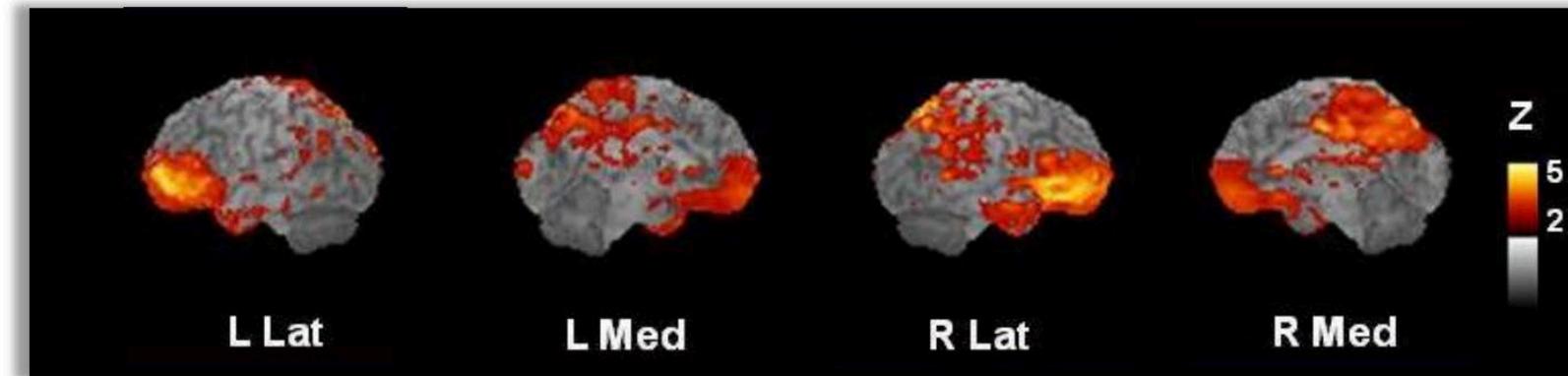
Consequência: glaucoma e cegueira progressiva

Alterações vasculares decorrentes do diabetes

Aterosclerose e arterioesclerose
Trombose
Necrose tecidual com demanda de amputação
Risco cardiovascular e cardiomegalia

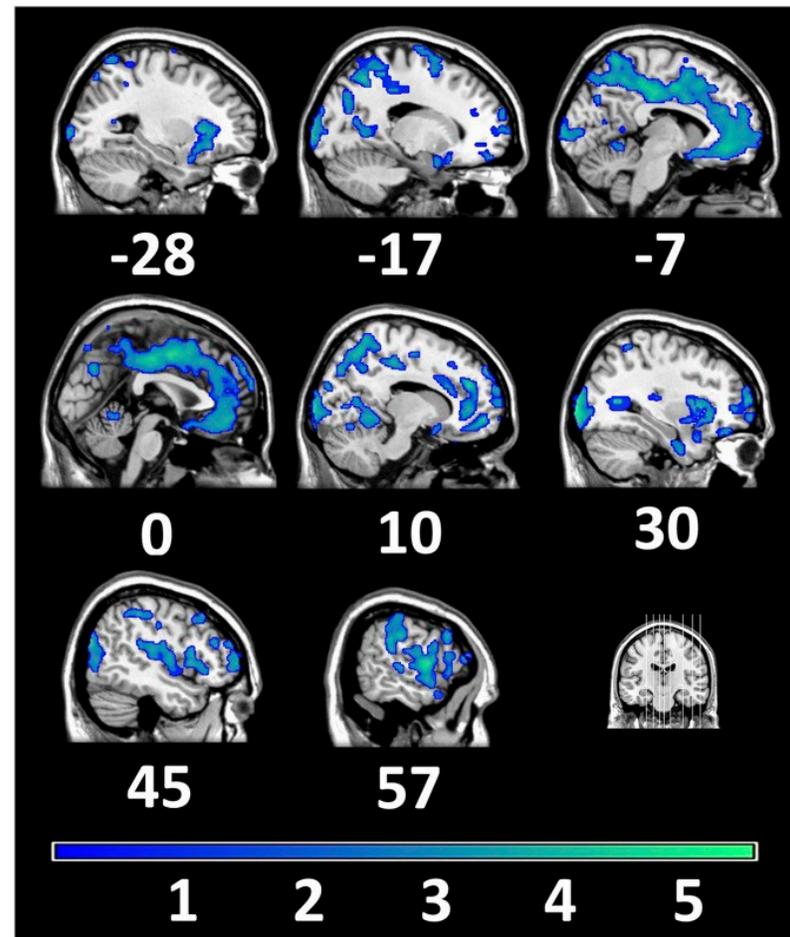


Encefalopatia diabética e risco de doenças neurodegenerativas



Hipometabolismo de glicose em cérebros de pacientes com resistência à insulina

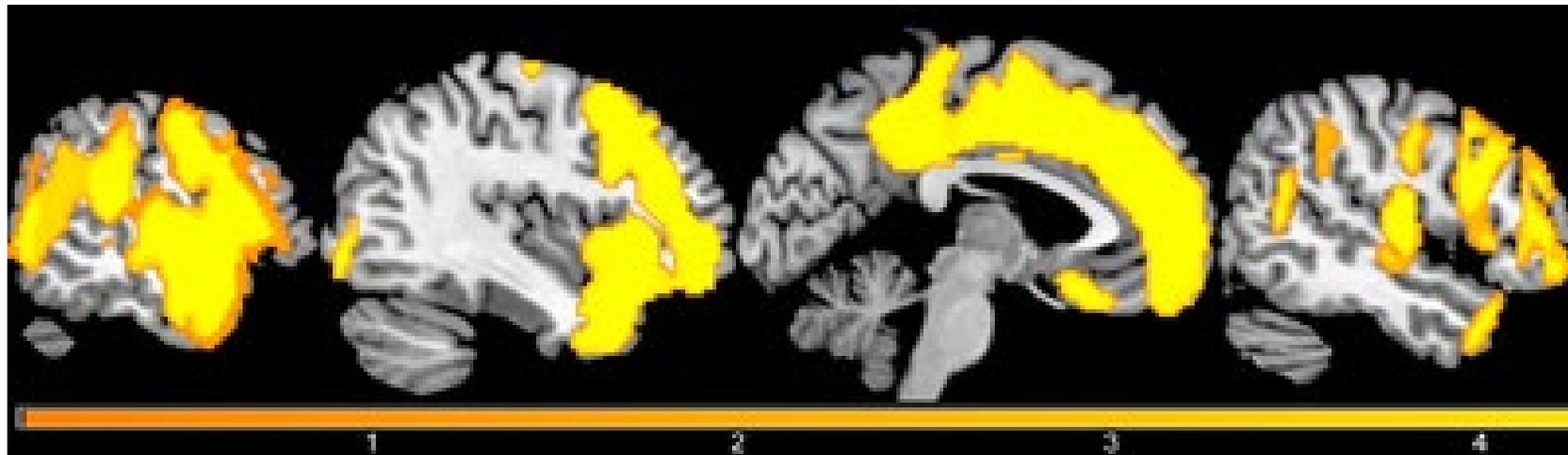
Encefalopatia diabética e risco de doenças neurodegenerativas



A atrofia cerebral ao longo de quatro anos se correlaciona com o HOMA-IR

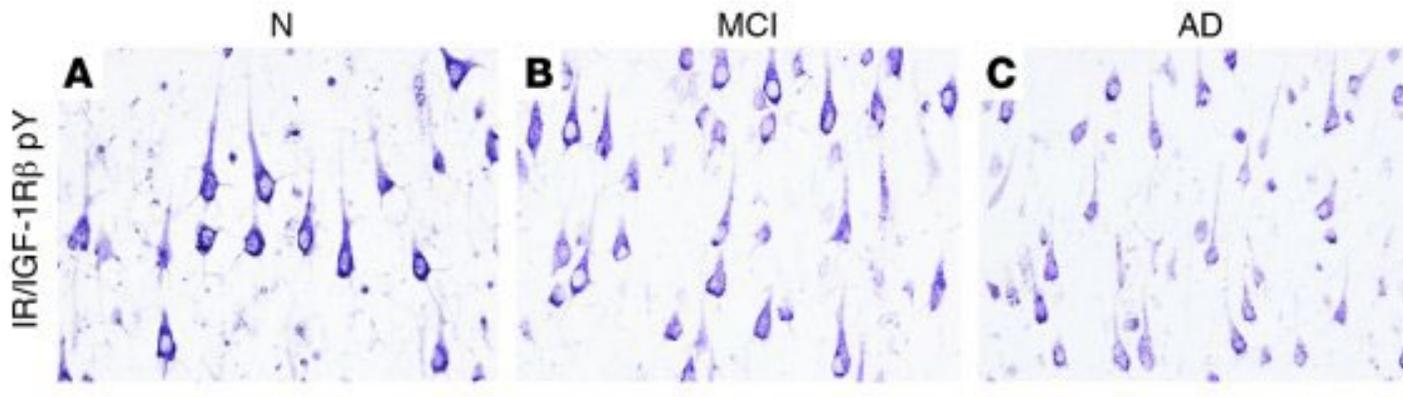
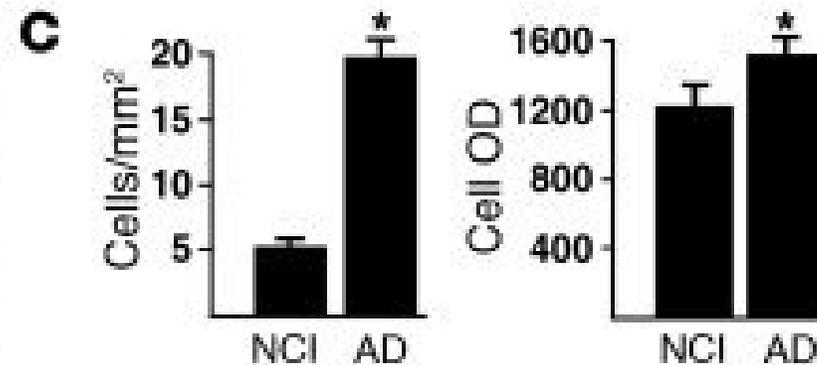
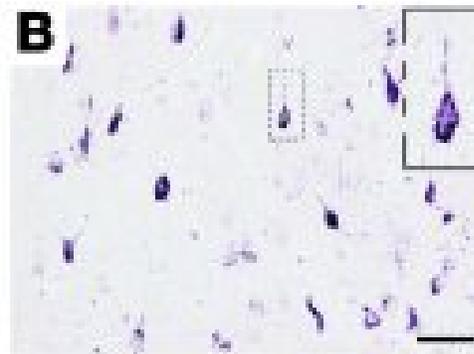
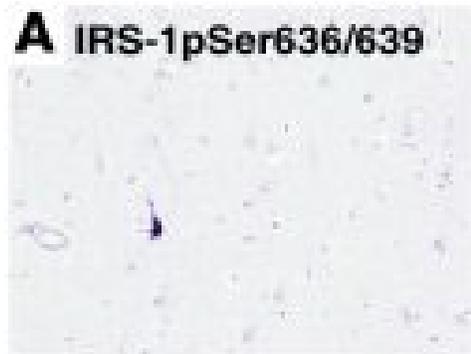
Encefalopatia diabética e risco de doenças neurodegenerativas

Menor fluxo sanguíneo cerebral cortical em pacientes com IR



Birdsill et al. 2014 Obesity

Encefalopatia diabética e risco de doenças neurodegenerativas



Pacientes com DA apresentam marcadores cerebrais de resistência à insulina (Talbot et al., 2012; Bomfim et al., 2012)

Associação epidemiológica entre diabetes e demência

Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study.

A Ott; R P Stolk; A Hofman; F van Harskamp; D E Grobbee; M M Breteler (Profiled Authors: Hofman, Albert; Breteler, Monique M B)
Department of Epidemiology & Biostatistics, Erasmus University Medical School, Rotterdam, The Netherlands.
Diabetologia 1996;39(11):1392-7.

Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease

Juliette Janson,^{1,2} Thomas Laedtke,¹ Joseph E. Parisi,² Peter O'Brien,³ Ronald C. Petersen,⁴ and Peter C. Butler⁵

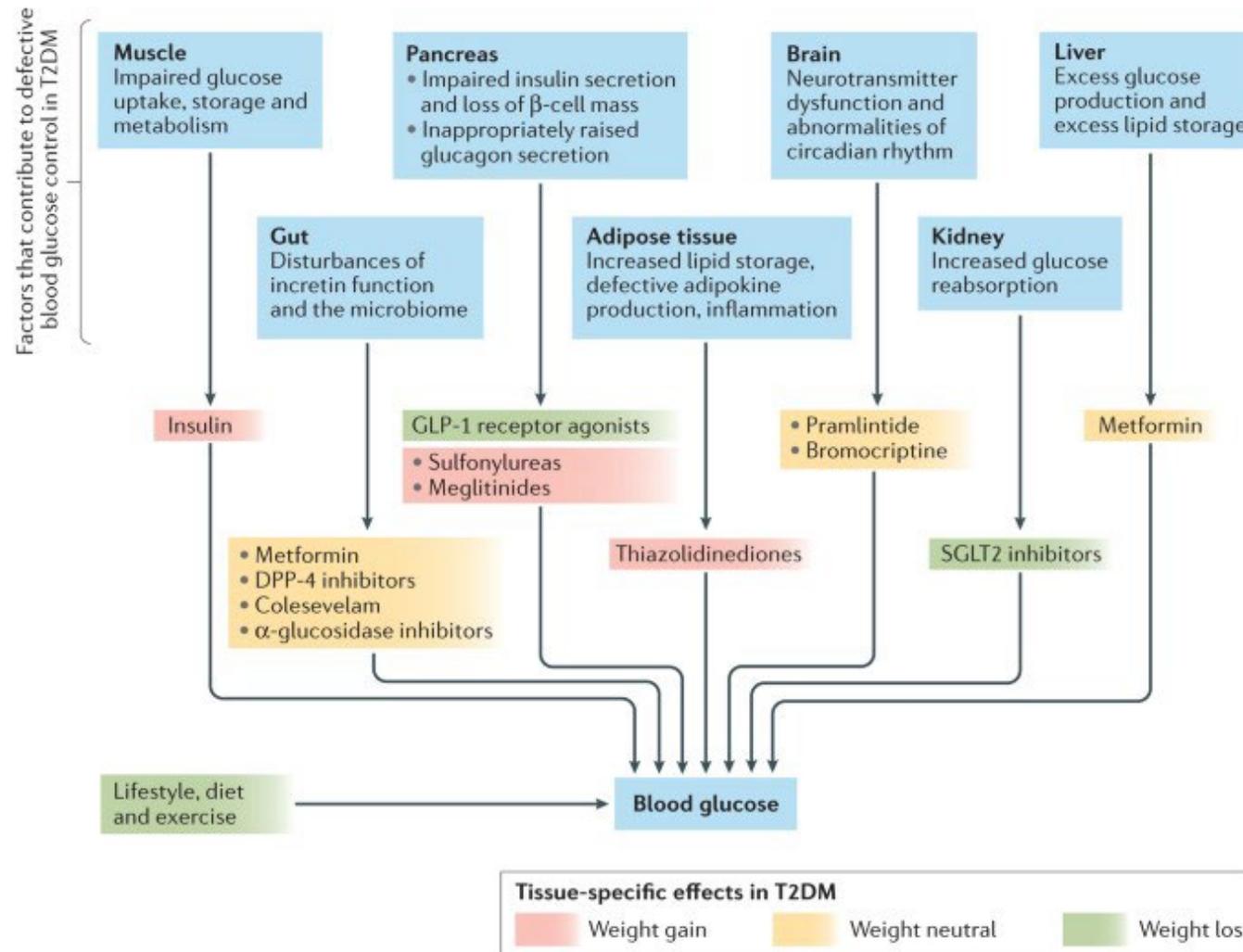
Diabetes, 2004

J Am Geriatr Soc 56:1028–1036, 2008.

Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Decline in Two Large Cohorts of Community-Dwelling Older Adults

Olivia I. Okereke, MD, SM,^{*†} Jae H. Kang, ScD,[†] Nancy R. Cook, ScD,^{‡§} J. Michael Gaziano, MD,^{*||} JoAnn E. Manson, MD, DrPH,^{‡§} Julie E. Buring, ScD,^{‡§} and Francine Grodstein, ScD^{*†§}

Manejo e terapia do diabetes tipo 2 tem alvos em muitos tecidos



Manejo e terapia do diabetes tipo 2

TYPES AND NAMES OF DIABETES MEDICATIONS*

CLASS	BRAND NAMES
Biguanides	Glucophage, Fortamet
GLP-1 receptor agonists	Trulicity, Tanzeum, Bydureon, Victoza
DPP-IV inhibitors	Januvia, Onglyza, Nesina
SGLT-2 inhibitors	Invokana, Farxiga, Jardiance
Sulfonylureas	Amaryl, Glucotrol, DiaBeta, Glynase
Insulin	Tresiba, Toujeo, Afrezza, Levemir, Lantus
Combination drugs	Janumet, Jentadueto, Kombiglyze, Tradjenta, Kazano, Oseni

*This chart provides examples of some, but not all, medications used to treat diabetes.

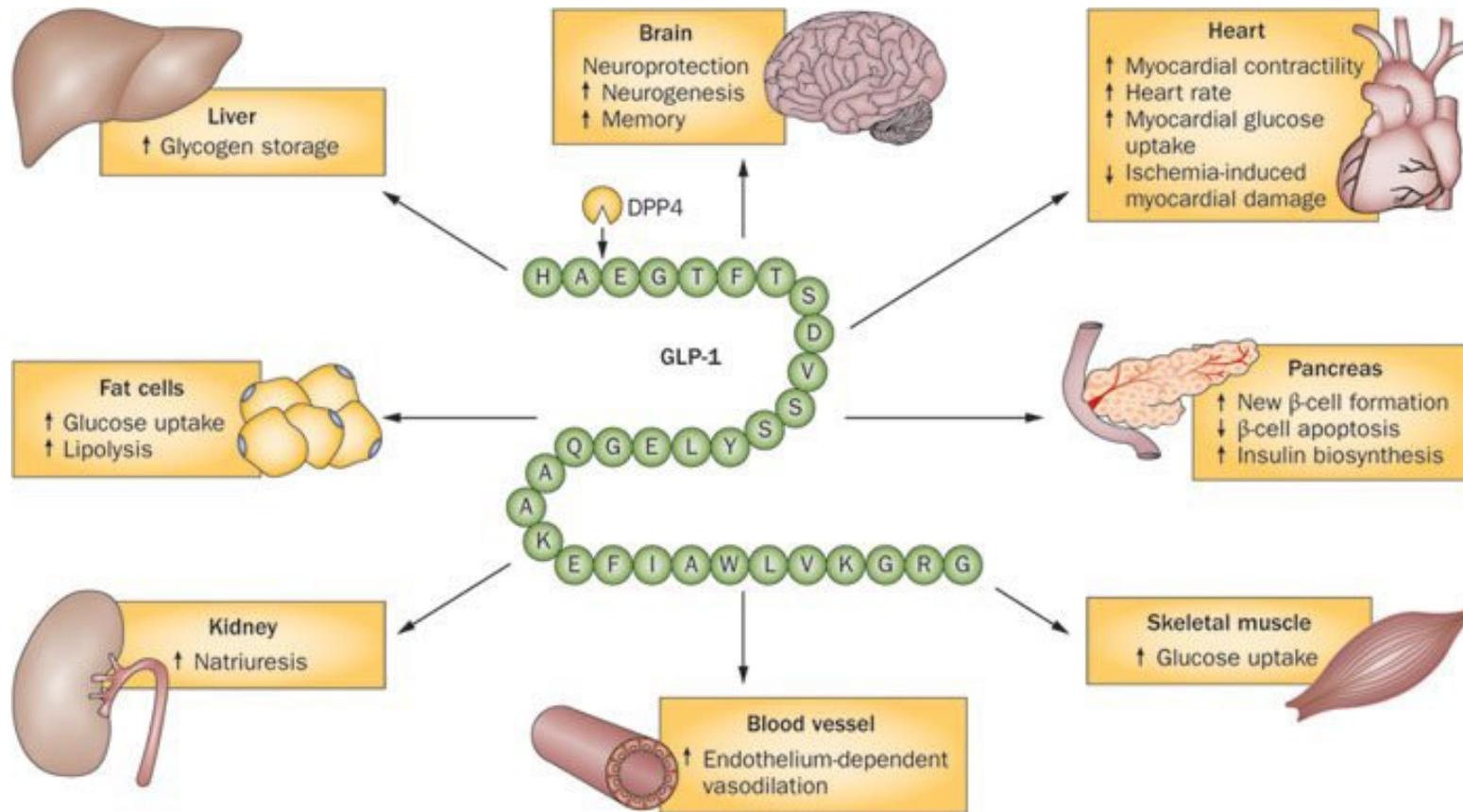


Semaglutide



Tirzepatide

Ações pleiotrópicas dos análogos de GLP-1



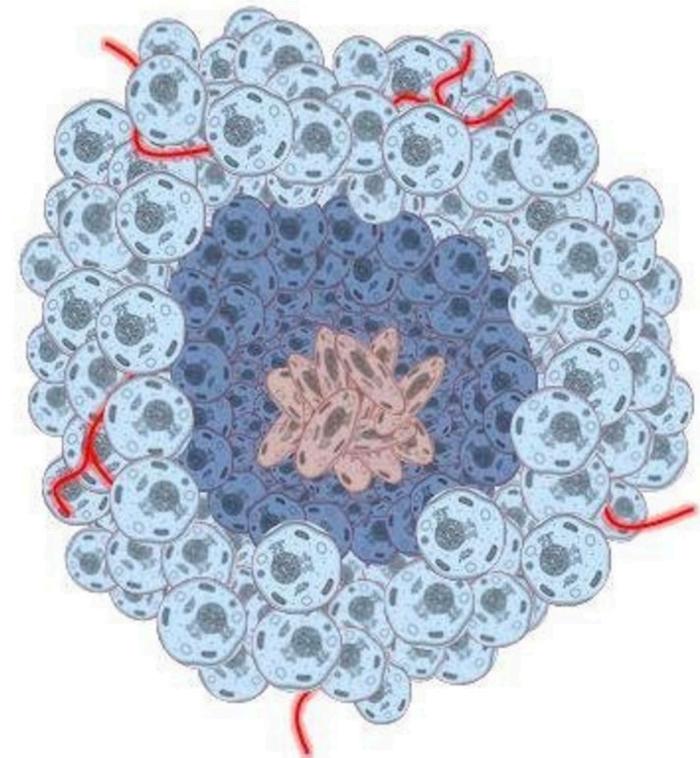
Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection

Matthew J During^{1,2}, Lei Cao², David S Zuzga², Jeremy S Francis¹, Helen L Fitzsimons^{1,2}, Xiangyang Jiao², Ross J Bland², Matthias Klugmann¹, William A Banks³, Daniel J Drucker⁴ & Colin N Haile²

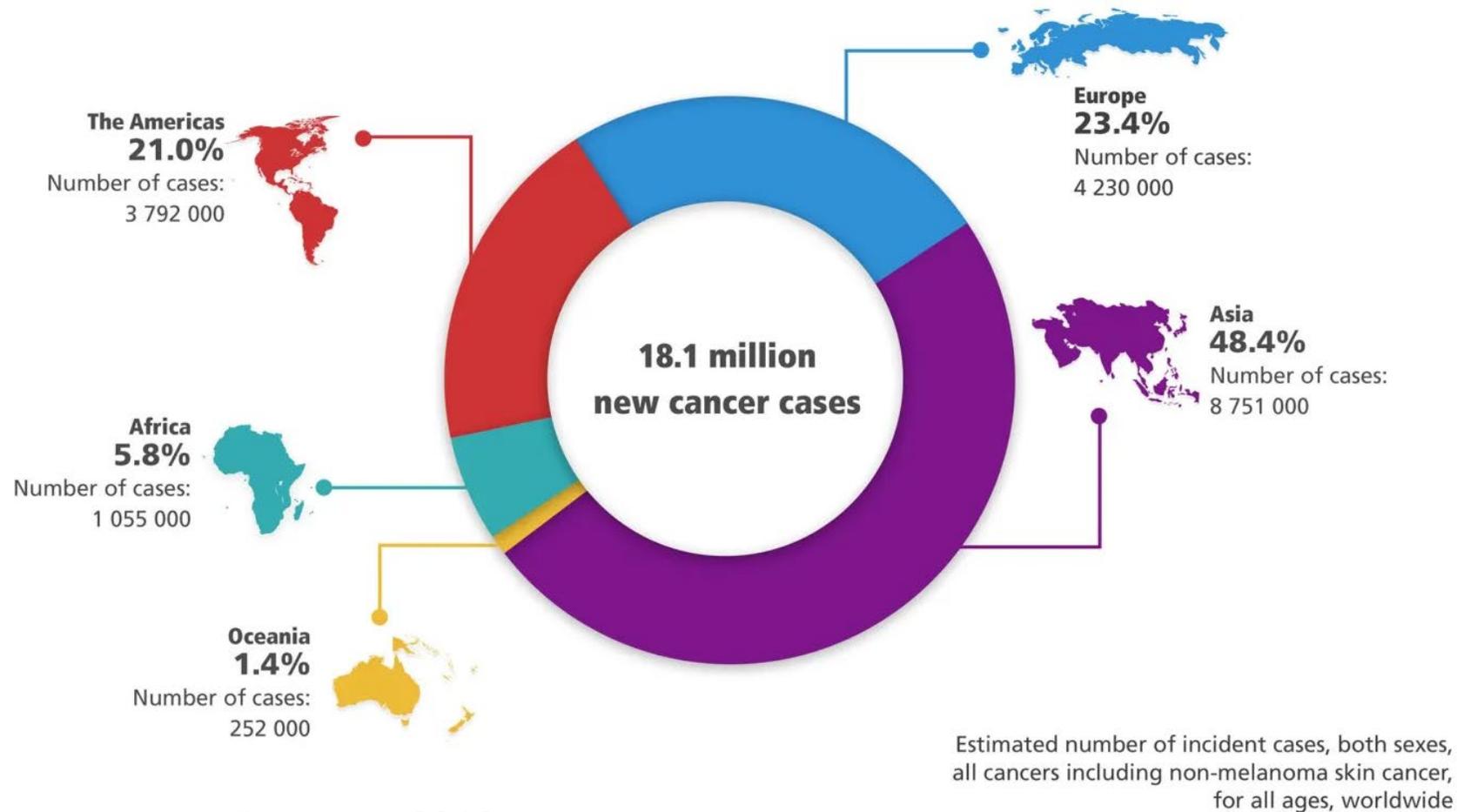
Ruderman & Prentki, Nat Ver Drug Discovery, 2004

Câncer – definição

- O câncer compreende um grupo grande de doenças que ocorrem a partir da proliferação descontrolada de células e pode se iniciar na maioria dos órgãos do corpo.



Prevalência de câncer na população mundial



Dados de 2018

(GLOBOCAN, 2018)

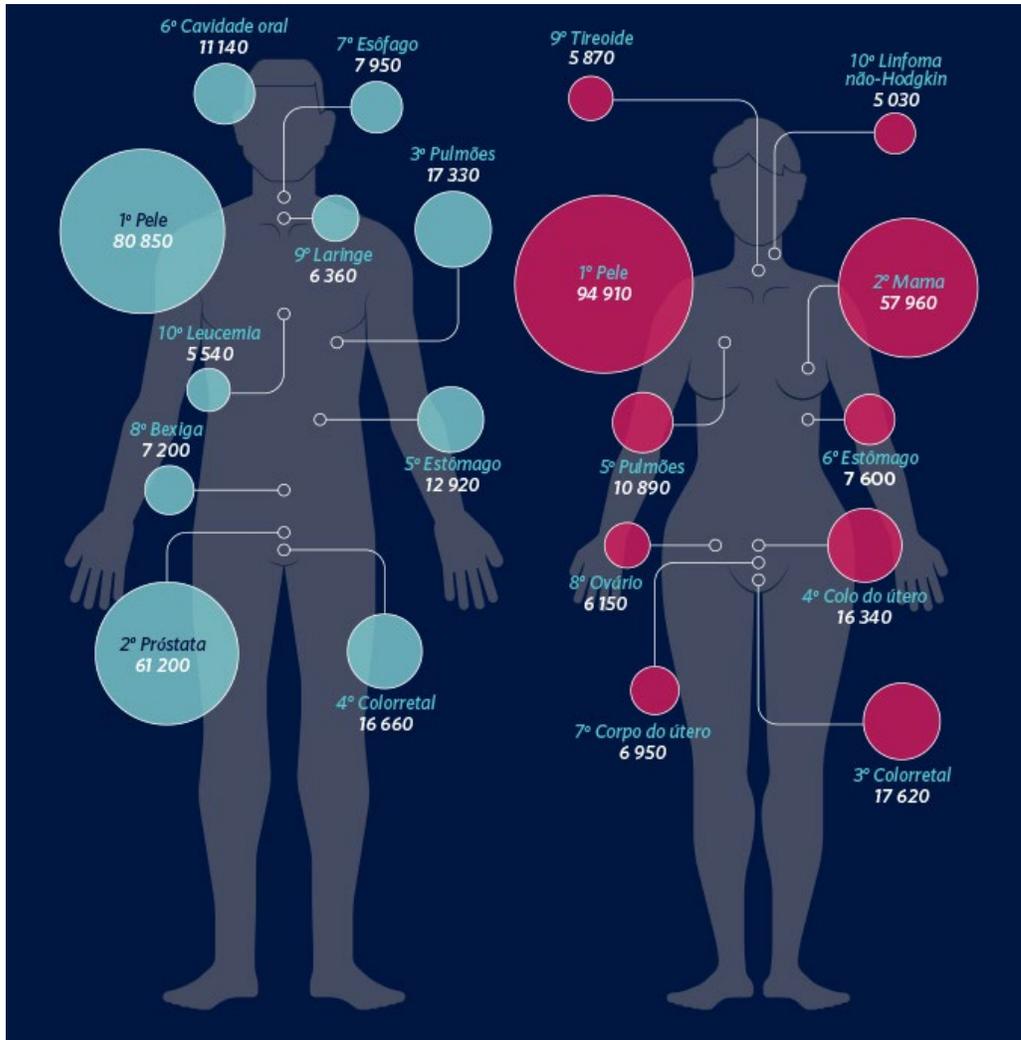
Prevalência de câncer na população brasileira

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens 	Mulheres 	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Tipos e prevalência de câncer em homens e mulheres

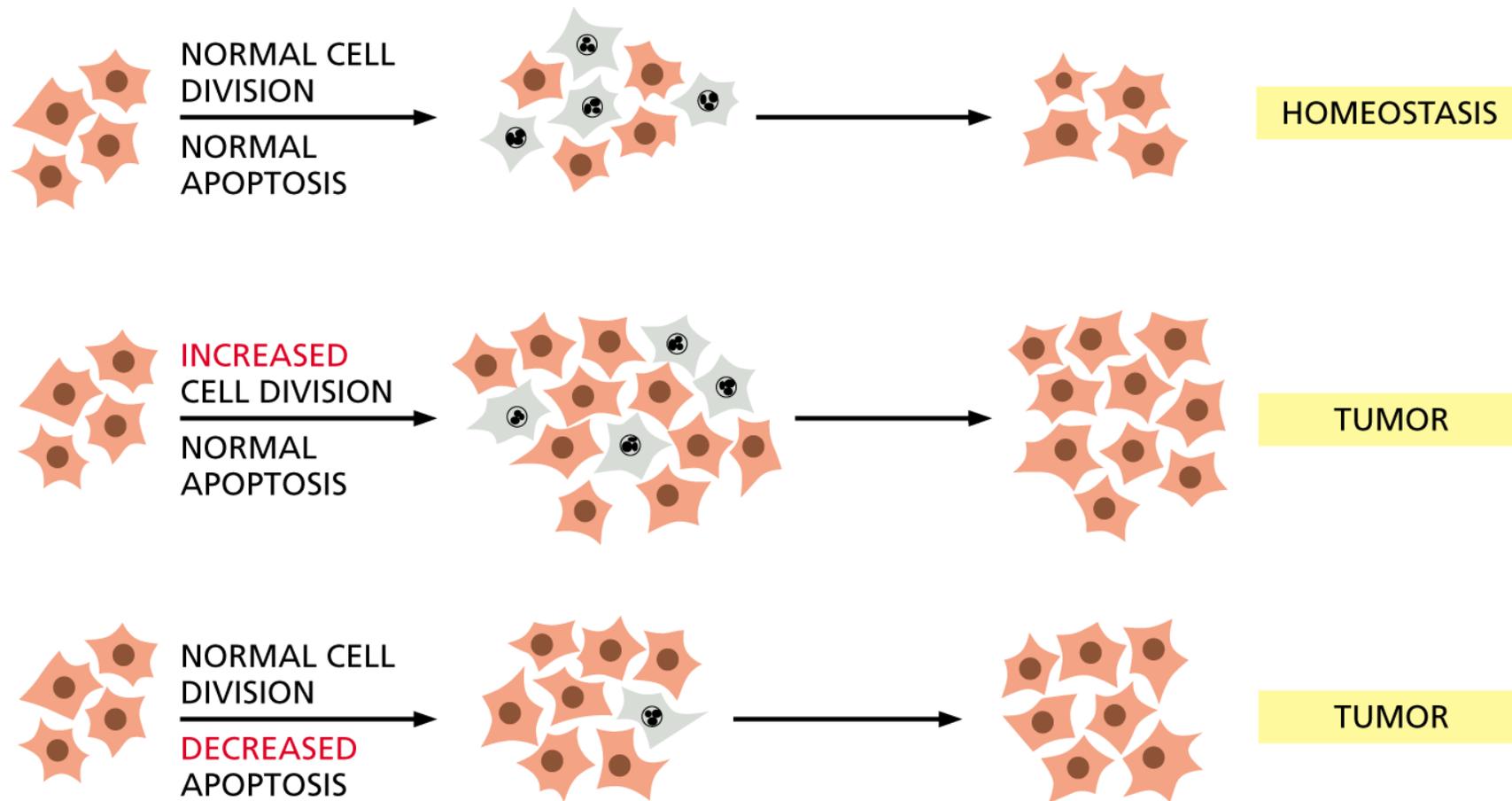


Tumores podem se originar em diferentes tecidos.

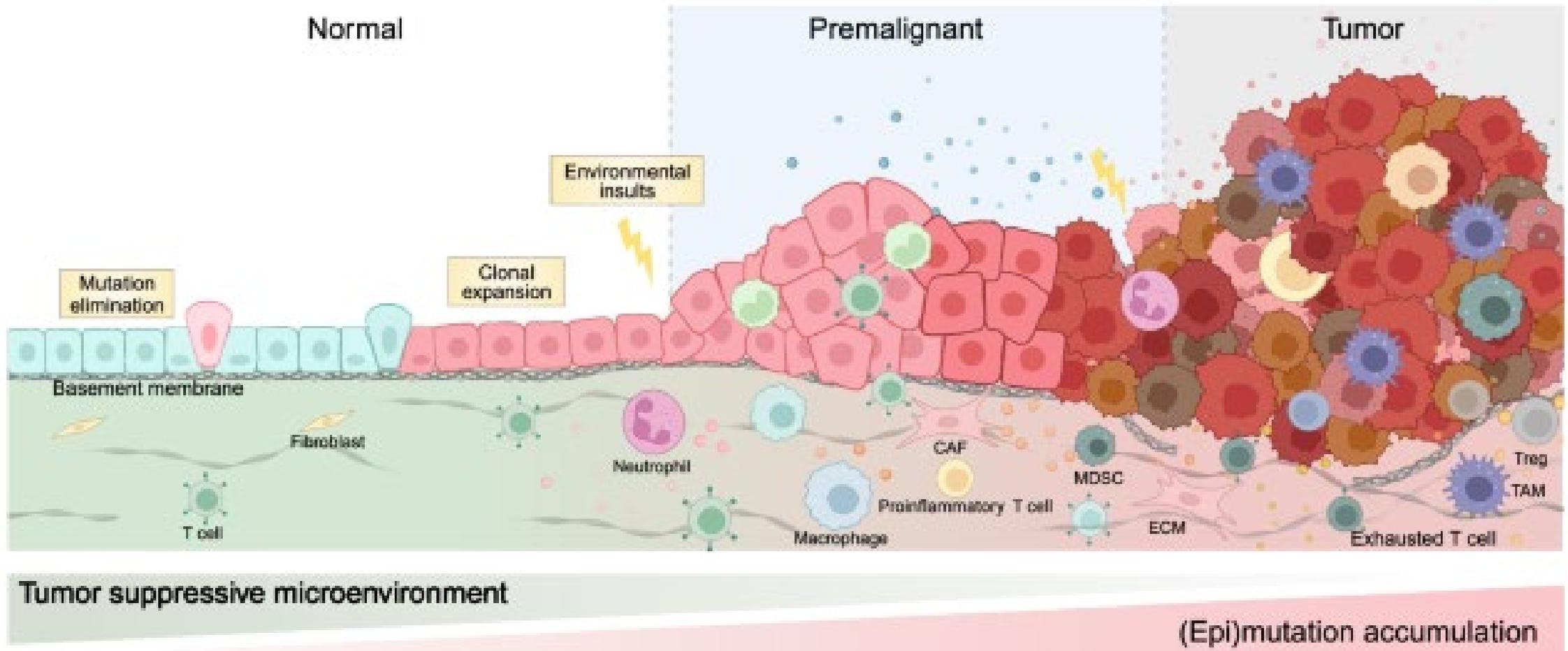
Tecido	Origem	Tumores benignos	Tumores malignos
Epitelial	Revestimento	Papiloma	Carcinoma
	Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Conjuntivo	Fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
	Adiposo	Lipoma	Lipossarcoma
	Cartilagem	Condroma	Condrossarcoma
	Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiossarcoma
	Meninge	Meningioma	Meningioma maligno
Hemolinfopoiético	Mieloide		Leucemia
	Linfóide		Leucemia linfocítica Linfomas
Muscular	Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
	Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Nervoso	Neurônio		Neuroblastoma

(INCA, 2018)

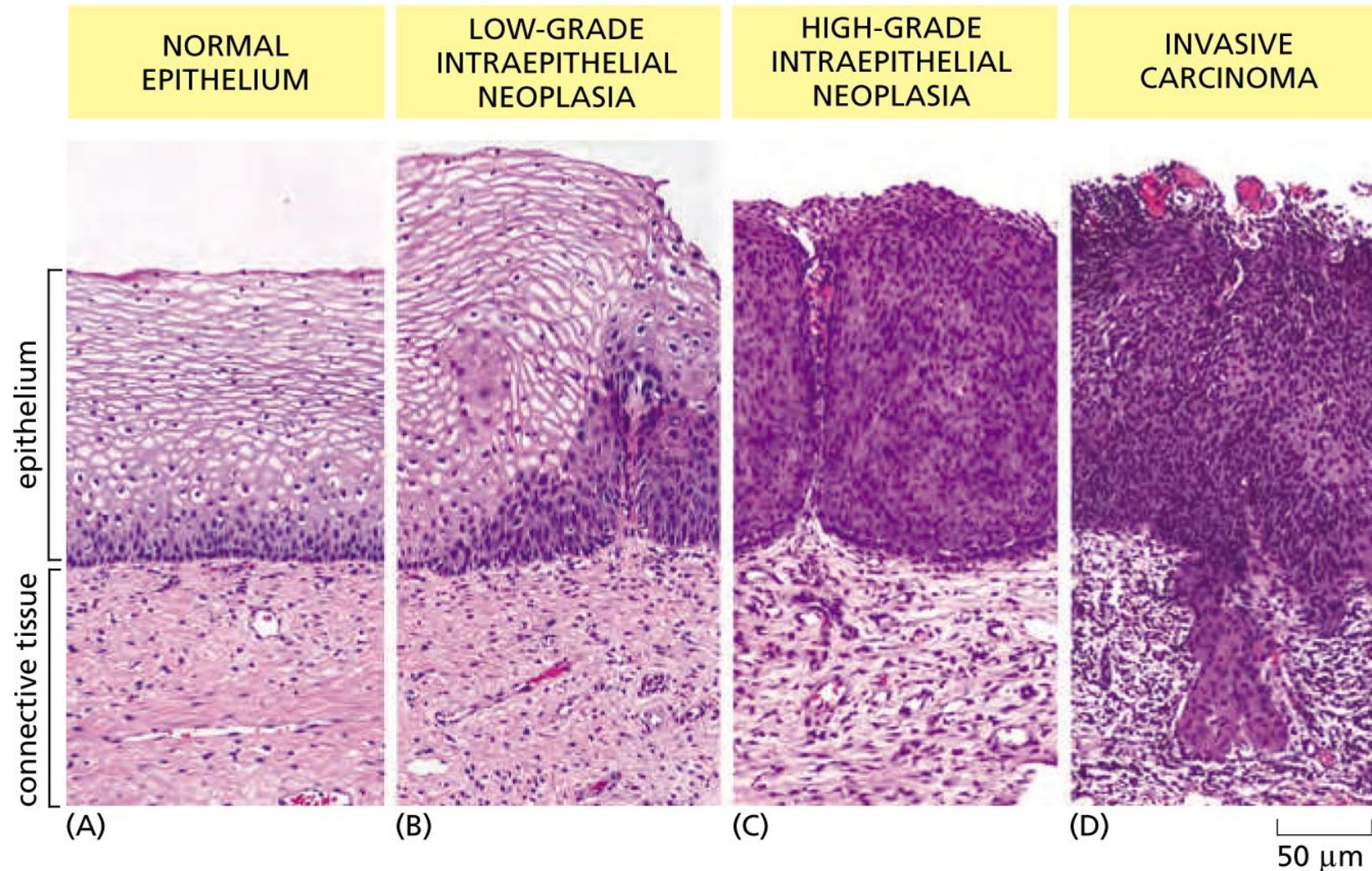
Tumorigênese



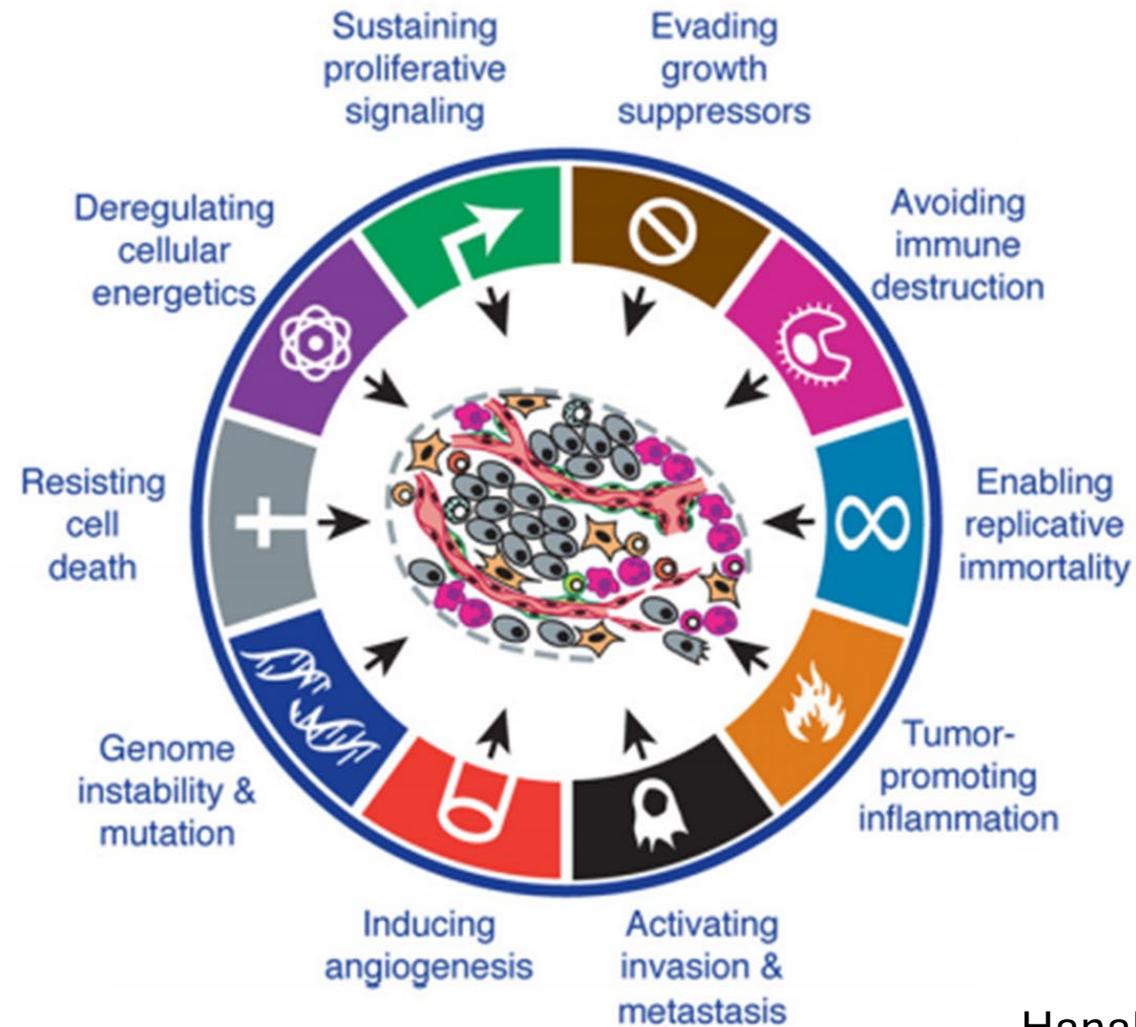
Tumorigênese



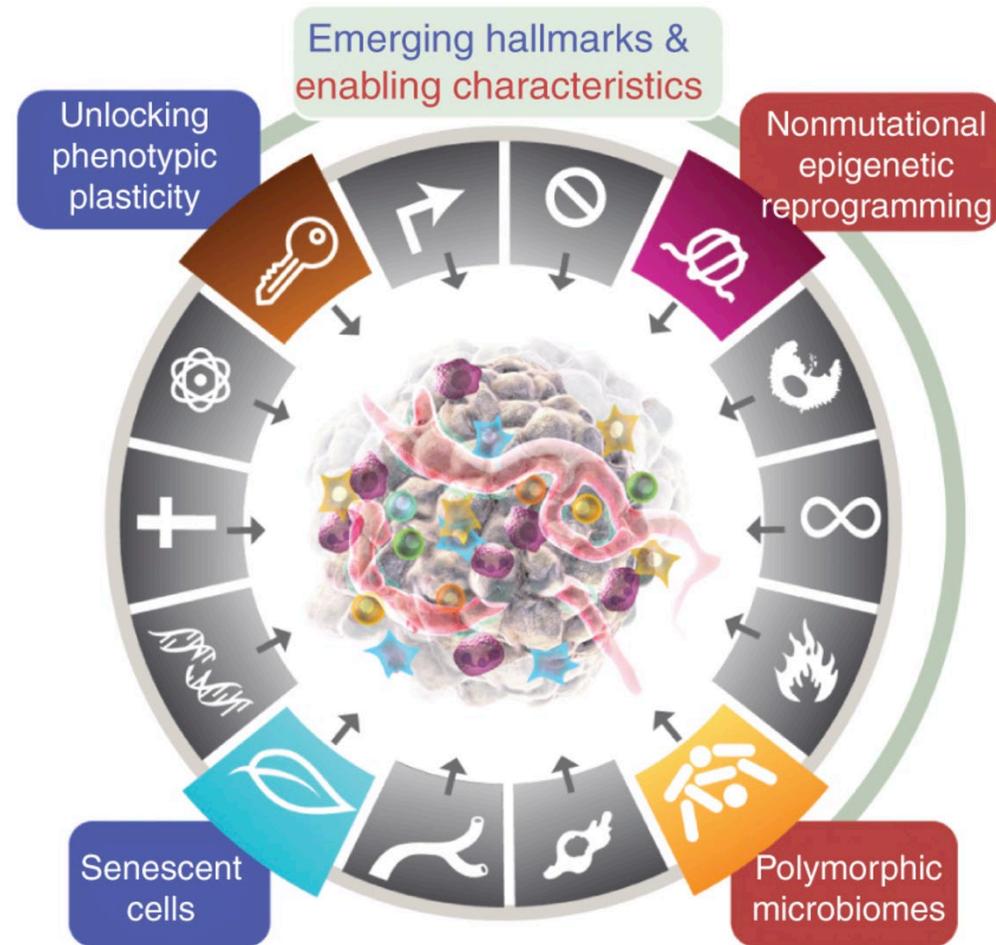
Progressão do câncer epitelial: lesão tecidual e invasão



Hallmarks do câncer

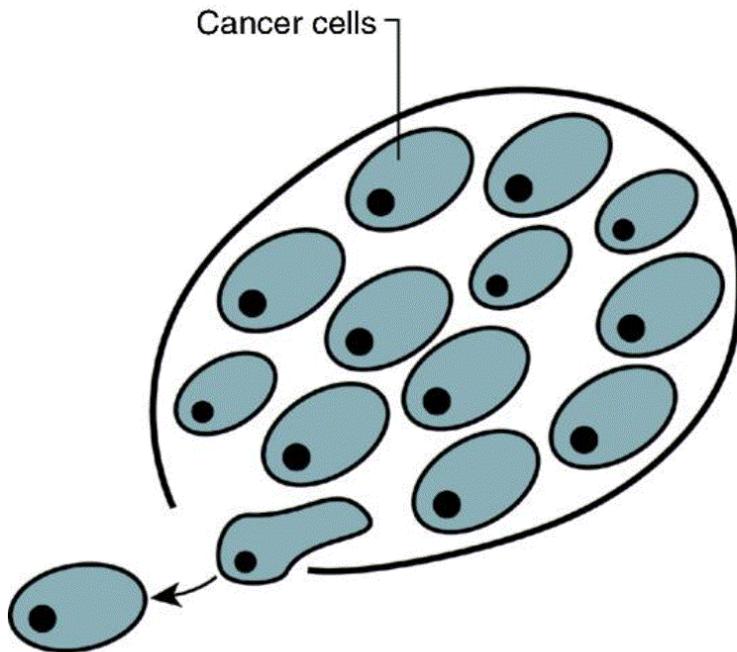


Novos hallmarks do câncer

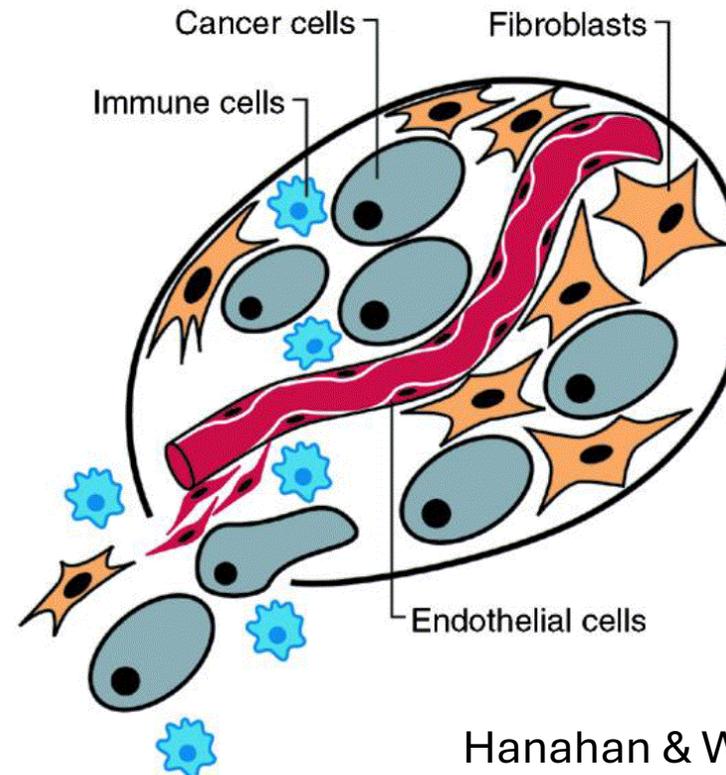


Microambiente tumoral e sua complexidade

The Reductionist View

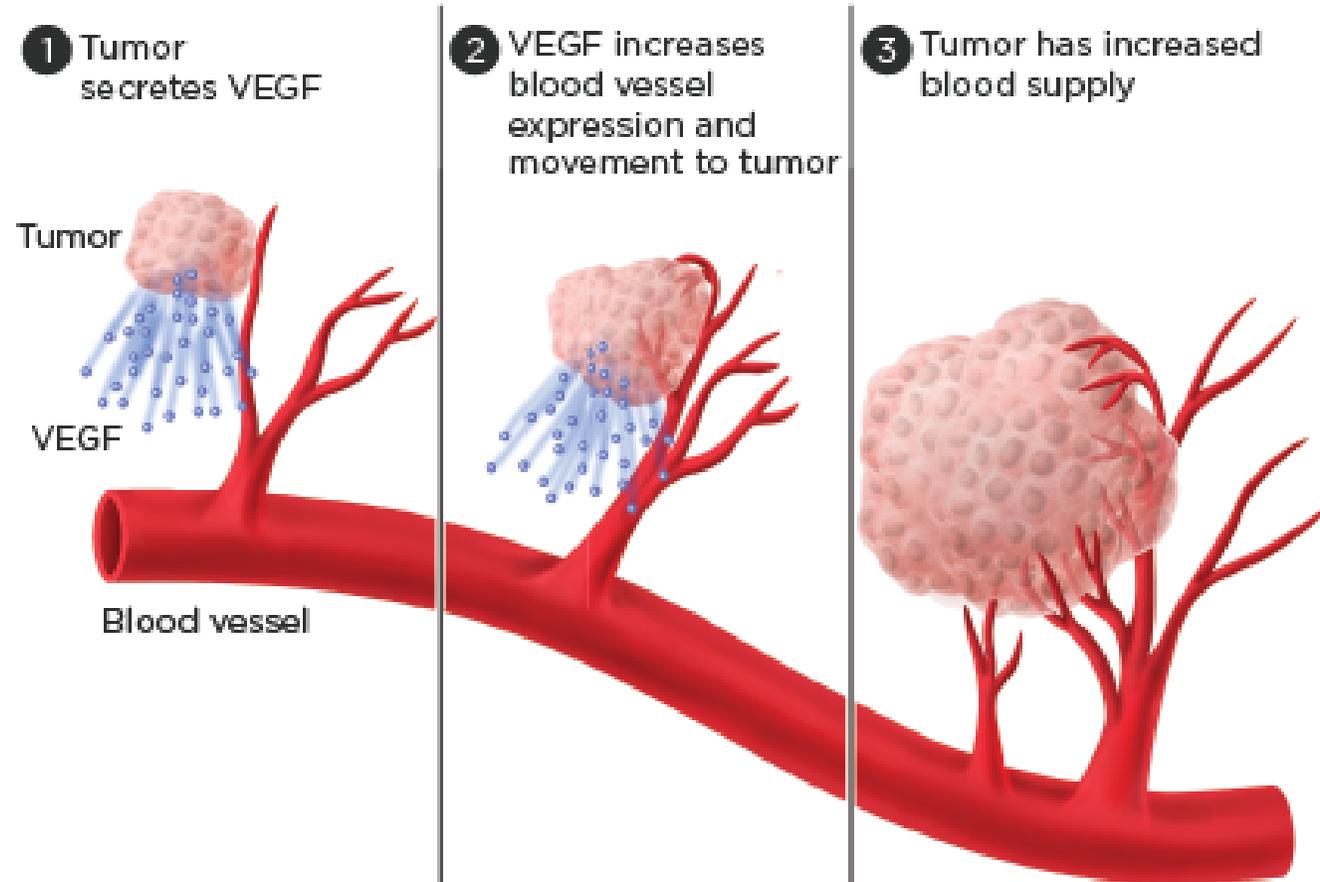


A Heterotypic Cell Biology

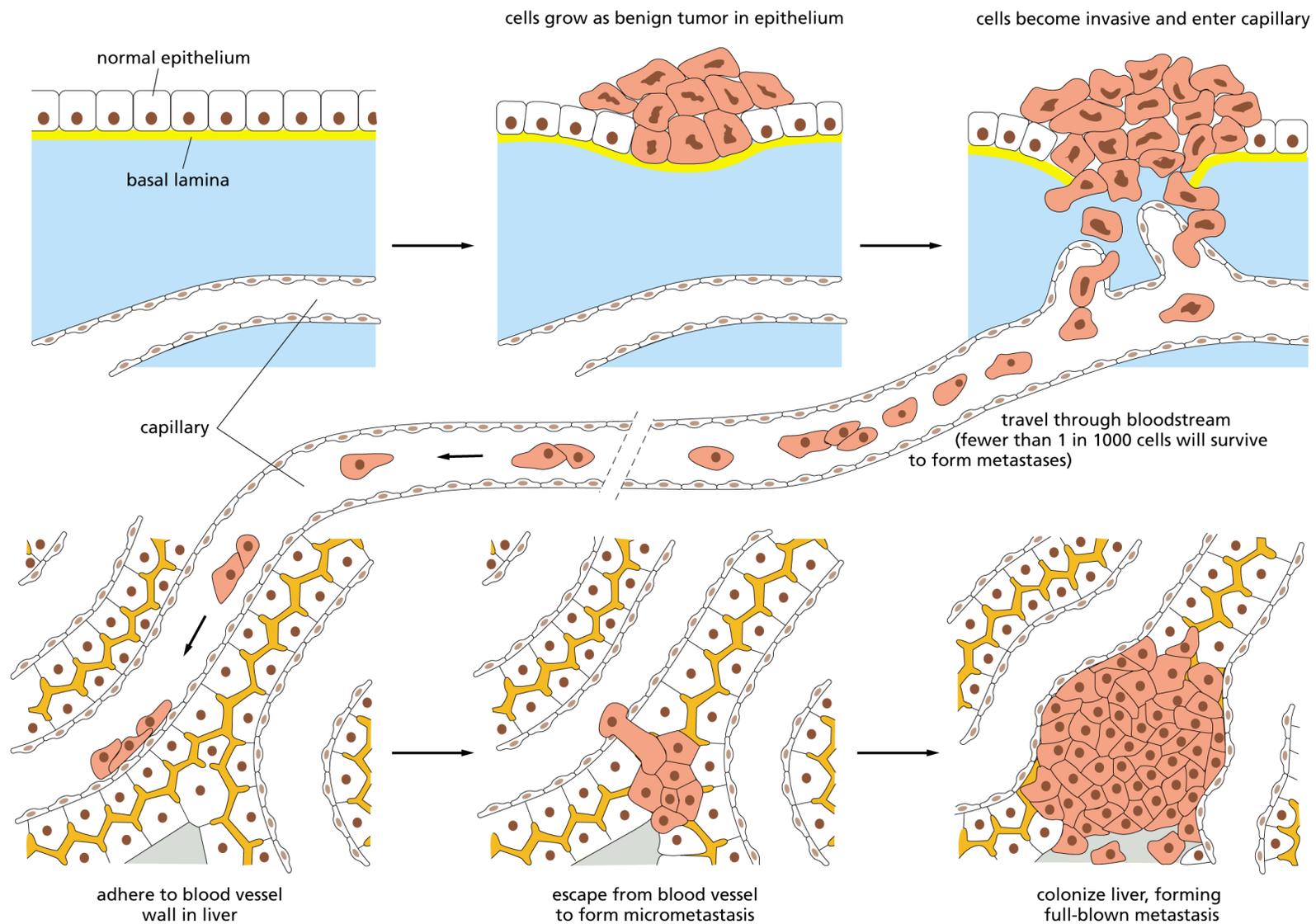


Angiogênese

Recrutamento de vasos sanguíneos para nutrição do tumor



Angiogênese e metástase



A metástase e o comprometimento multissistêmico



Fatores de risco do câncer

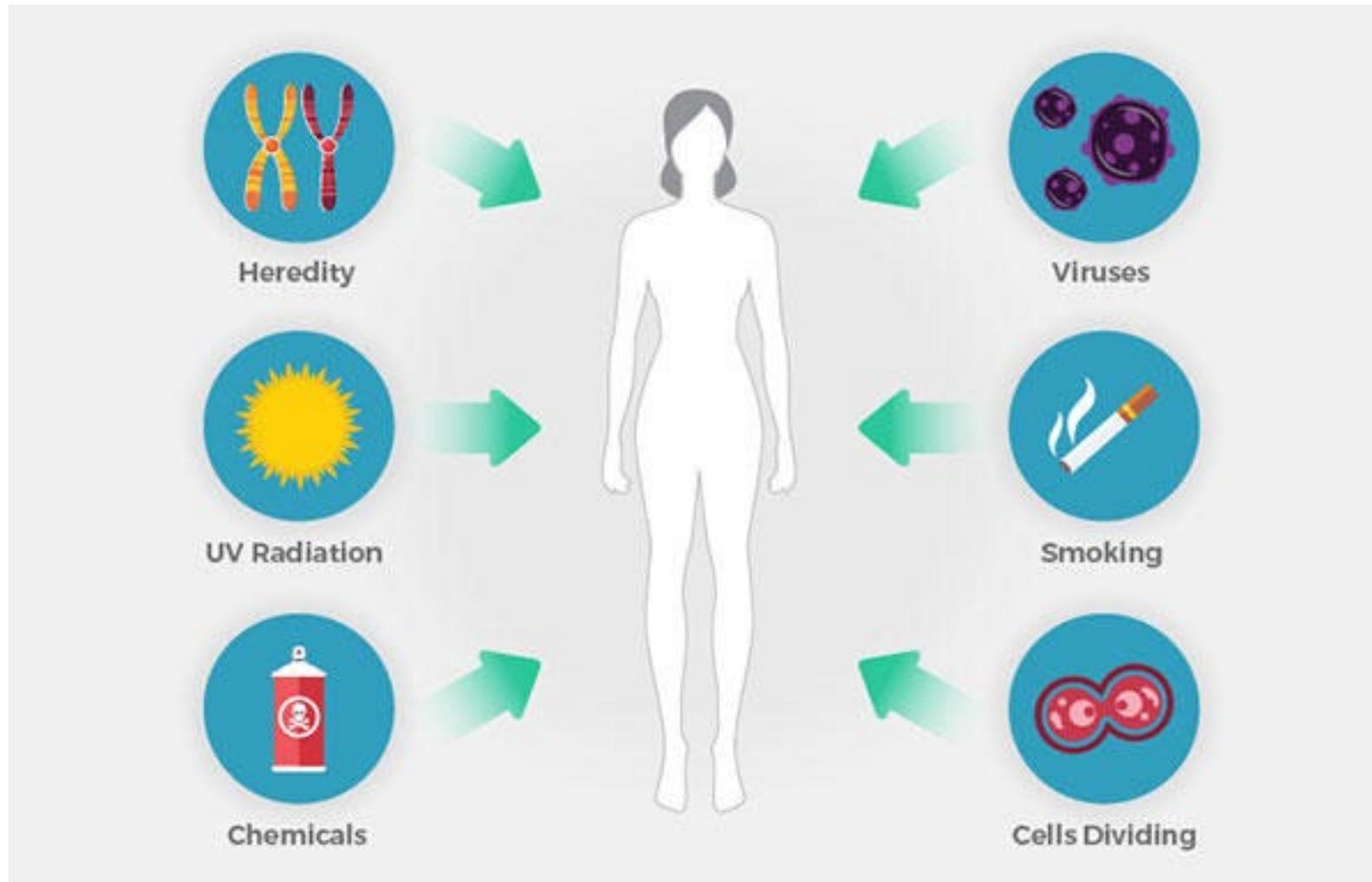
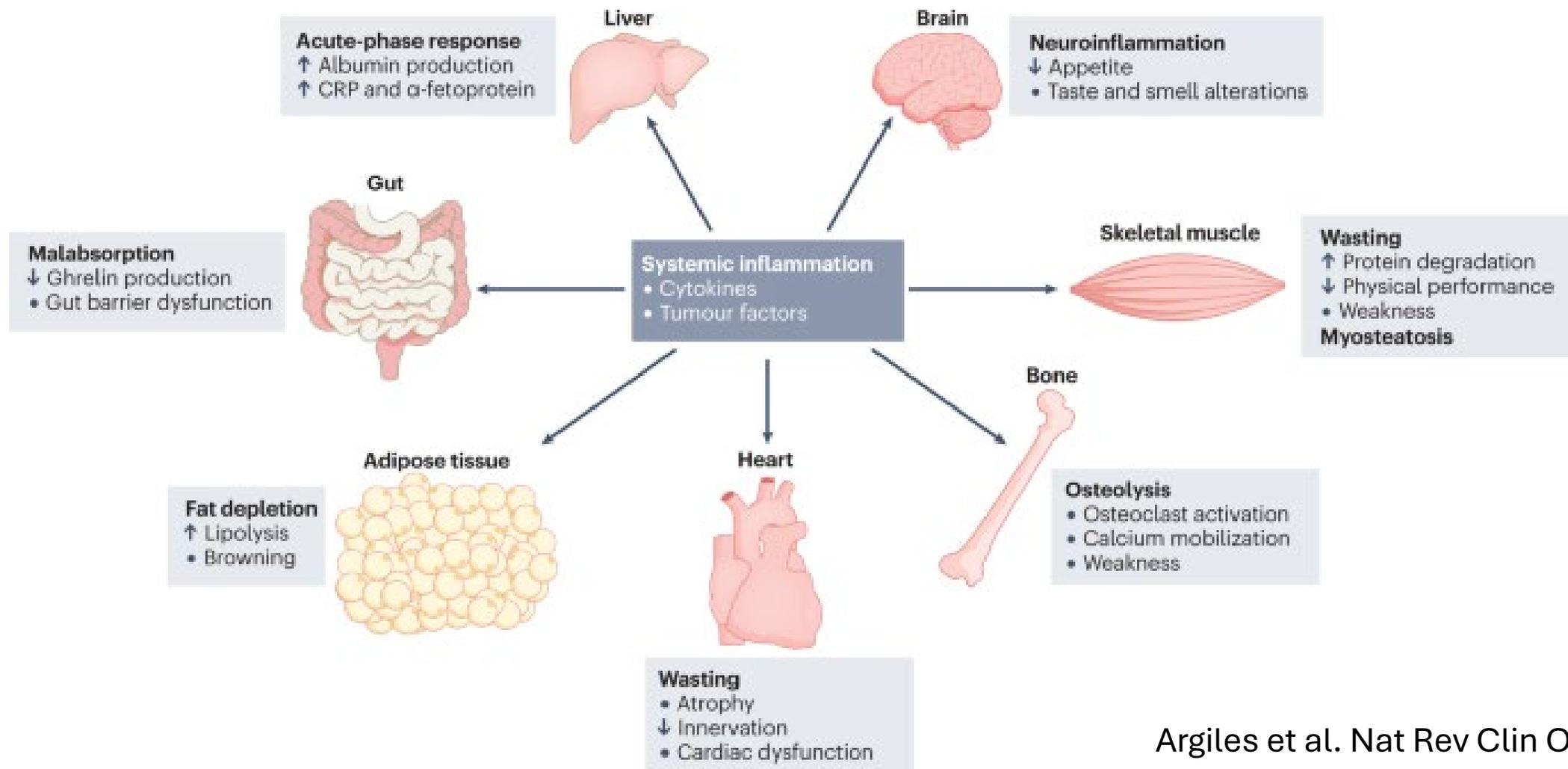


TABELA 20-2 Vírus associados a cânceres humanos

Vírus	Câncer associado	Áreas de alta incidência
Vírus de DNA		
<i>Família dos papovavírus</i>		
Papilomavírus (muitas cepas diferentes)	Verrugas (benignas)	Mundo todo
	Carcinoma de colo do útero	Mundo todo
<i>Família dos hepadnavírus</i>		
Vírus da hepatite B	Câncer de fígado (carcinoma hepatocelular)	Sudeste da Ásia, África tropical
<i>Família dos herpes-vírus</i>		
Vírus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt (câncer de linfócitos B)	África Ocidental, Papua Nova Guiné
	Carcinoma nasofaríngeo	Sul da China, Groenlândia
Herpes-vírus humano 8	Sarcoma de Kaposi	Países do Sul e do Centro da África
Vírus de RNA		
<i>Família dos retrovírus</i>		
Vírus da leucemia das células T humanas tipo 1 (HTLV-1)	Leucemia/linfoma de célula T adulta	Japão, Antilhas
Vírus da imunodeficiência humana (HIV, o vírus da Aids)	Sarcoma de Kaposi (via herpes-vírus humano 8)	Países do Sul e do Centro da África
<i>Família dos flavivírus</i>		
Vírus da hepatite C	Câncer de fígado (carcinoma hepatocelular)	Mundo todo

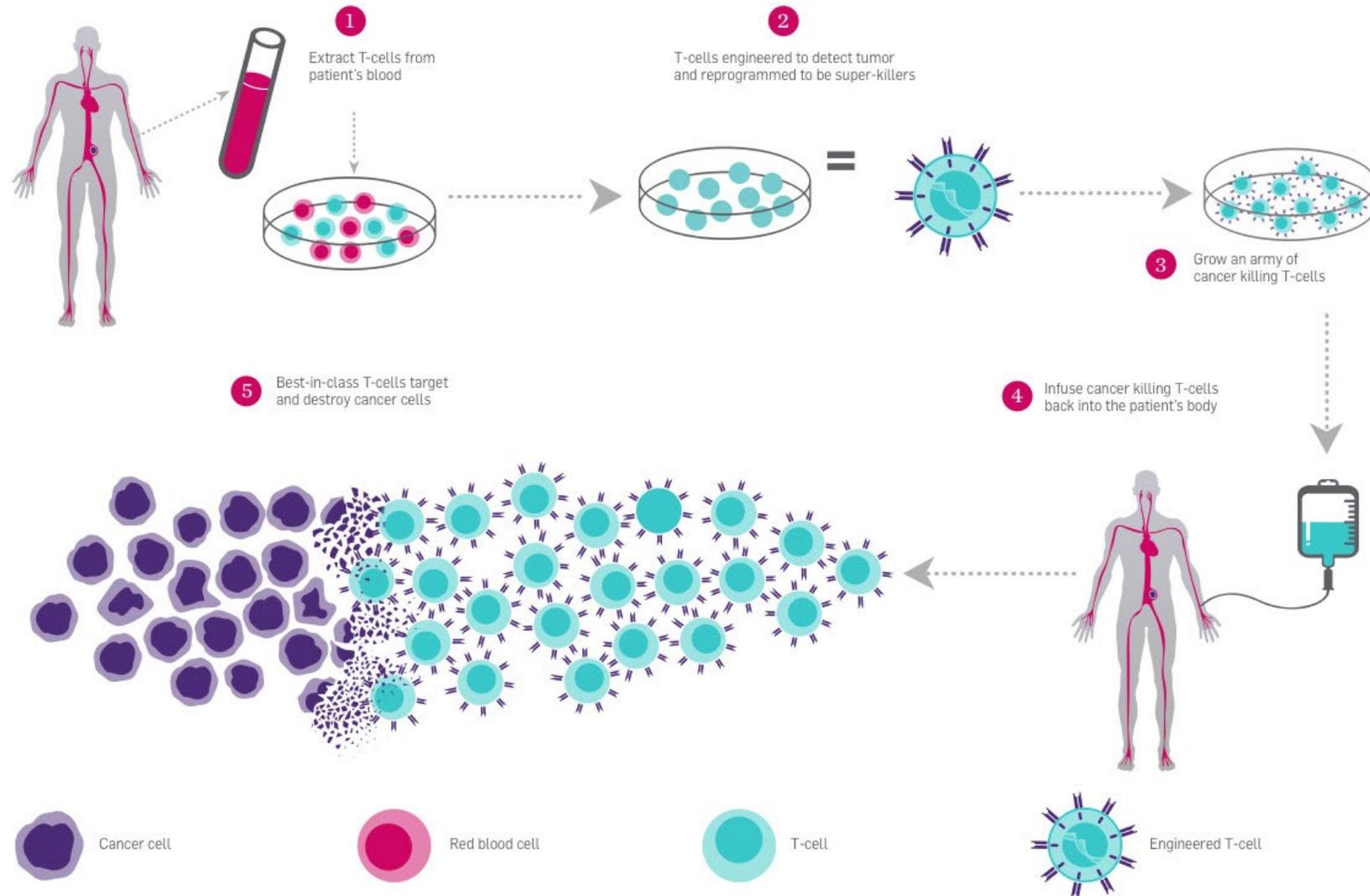
Cachexia: uma síndrome multissistêmica comum no câncer



Opções terapêuticas para o câncer



Imunoterapia: CAR-T cells



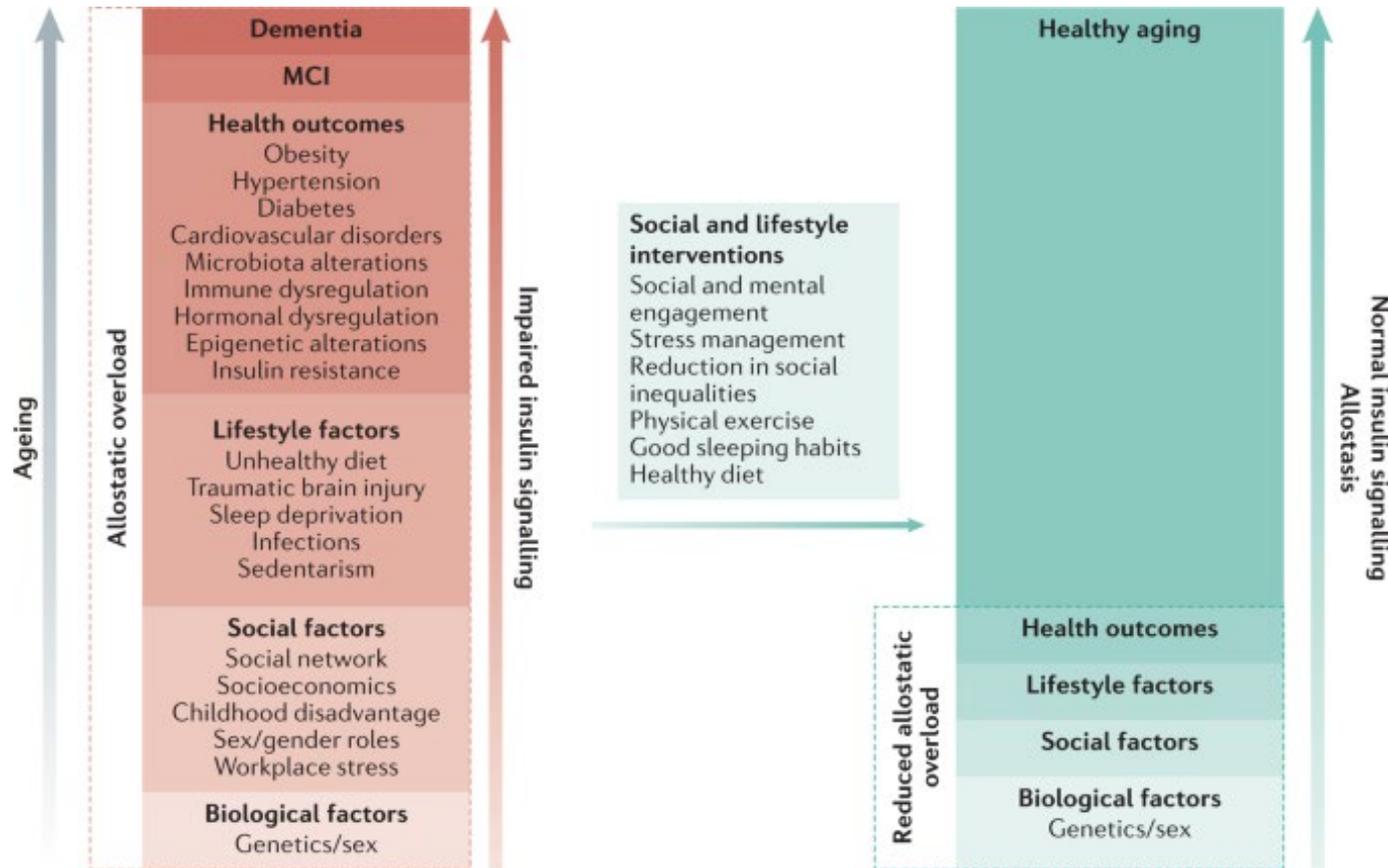
Paciente com câncer há 13 anos tem remissão completa em SP em um mês após terapia celular em estudo na rede pública

Terapia combate a doença com células de defesa do paciente modificadas em laboratório e é estudada para três tipos de cânceres: leucemia linfoblástica B, linfoma não Hodgkin de células B e mieloma múltiplo.



Doenças neurodegenerativas e seu comprometimento sistêmico

Alterações sistêmicas na demência



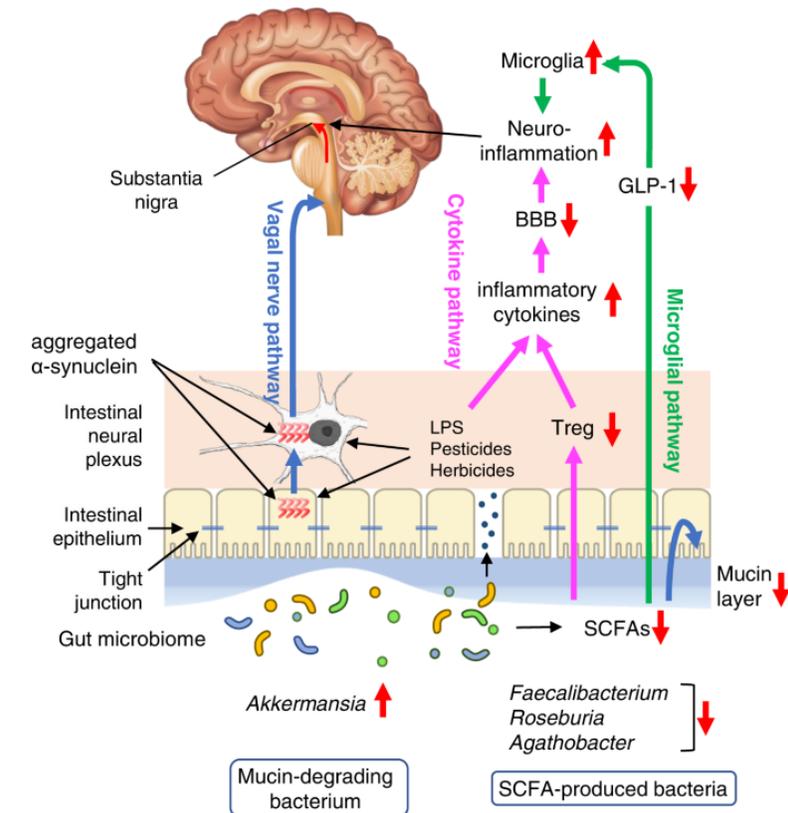
De Felice et al., Nat Rev Neurosci, 2022

Review Article | [Open access](#) | Published: 05 May 2023

Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease and other Lewy body diseases

Masaaki Hirayama [✉](#), Hiroshi Nishiwaki, Tomonari Hamaguchi & Kinji Ohno [✉](#)

npj Parkinson's Disease 9, Article number: 71 (2023) | [Cite this article](#)



Conclusões

- Doenças crônicas e degenerativas causam grande incapacidade e mortalidade na população.
- Doenças autoimunes possuem origens comuns com apresentações heterogêneas e comprometem diferentes sistemas fisiológicos
- Diabetes mellitus é uma doença bastante prevalente que causa múltiplas complicações em diferentes tecidos se não adequadamente manejada
- Câncer é um conjunto multifatorial de doenças que podem se originar e se espalhar em diversos sistemas.
- Considerando a integração entre os sistemas fisiológicos, grande parte das doenças, em maior ou menor grau, apresentam manifestações sistêmicas.