

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS RELACIONADAS À SÍNDROME METABÓLICA

Maria Clara Chaves Marchi¹; Isabella da Cruz Marcuzzo²; Luiza Fenalte Streher²; Manuela Alonso Alves²; Romano Bortoluzzi Benetti²; Rosiane Filipin Rangel²; Luana Pizarro Meneghello³

RESUMO

Objetiva-se investigar quais as evidências na literatura acerca das manifestações cutâneas relacionadas à síndrome metabólica. Trata-se de uma Revisão Narrativa da Literatura, realizada no mês de setembro de 2022, na base de dados *Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE)* e na *Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO)*, por meio das palavras-chave: “síndrome metabólica”, “lesões cutâneas” e “metabolismo e dermatologia”. Os resultados foram agrupados em três eixos temáticos “Síndrome Metabólica”; “Doenças Dermatológicas Relacionadas à Síndrome Metabólica” e “Sinais Dermatológicos Relacionados à Síndrome Metabólica”. Considera-se que há uma relação importante entre a Síndrome Metabólica e doenças dermatológicas. Foram abordadas a dermatomiosite, a psoríase, o vitiligo e a hidradenite supurativa para falar de doenças, e a acantose nigricans, os xantomas e os xantelasmas para abordar os sinais dermatológicos. Dessa forma, torna-se relevante discorrer de forma ativa, inclusive em consultas dermatológicas, sobre as consequências do sobrepeso e da obesidade, da dislipidemia, do *Diabetes Mellitus*, do aumento da circunferência abdominal.

Palavras-chave: Acantose nigricante; Manifestações dermatológicas; Síndrome cardiometabólica; Obesidade.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde.

¹Maria Clara Chaves Marchi - Universidade Franciscana - marchi.maria@ufn.edu.br

²Isabella da Cruz Marcuzzo - Universidade Franciscana - isabella.marcuzzo@ufn.edu.br

²Luiza Fenalte Streher - Universidade Franciscana - luiza.fstreher@ufn.edu.br

²Manuela Alonso Alves - Universidade Franciscana - manuela.alonso@ufn.edu.br

²Romano Bortoluzzi Benetti - Universidade Franciscana - romano.benetti@ufn.edu.br

²Rosiane Filipin Rangel – Universidade Federal de Pelotas - rosiane.rangel@ufpel.edu.br

³Luana Pizarro Meneghello - Universidade Franciscana – luana.meneghello@ufn.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) caracteriza-se por alterações metabólicas complexas e tem sido amplamente estudada no mundo por sua forte associação com as Doenças Cardiovasculares (DCV) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM). Esta síndrome envolve o conjunto multifatorial de condições como obesidade abdominal, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e intolerância à glicose (OLIVEIRA, et al 2020).

Tal distúrbio pode se manifestar através do maior órgão do corpo humano: a pele. Os estudos mais recentes demonstram uma forte associação entre doenças metabólicas e manifestações como acantose nigricans e marcas de pele como tumores fibroepiteliais da pele. No entanto, apesar de importante falta de evidências, esta não deve impedir os médicos de rastrear os pacientes por meio de reconhecimento de marcadores cutâneos, pois essa é uma medida de baixo custo e a detecção precoce é benéfica (BUSTAN, 2017).

Nessa perspectiva, sobressaem-se manifestações cutâneas relacionadas à Síndrome Metabólica como a dermatomiosite, a psoríase, o vitiligo e a hidradenite supurativa como doenças de pele; e a acantose nigricans, os xantomas e os xantelasmas como sinais em Dermatologia. A partir disso, torna-se imprescindível suspeita e diagnóstico precoce de patologias por meio de exame físico dermatológico com inspeção e palpação minuciosas. Nessa seara, entende-se que várias doenças cutâneas são causadas ou podem ser influenciadas por distúrbios sistêmicos e esse conhecimento torna-se de grande importância para o clínico geral (MENDES, 2017). Assim, tem-se como questão norteadora do estudo: Quais as evidências na literatura acerca das manifestações cutâneas relacionadas a síndrome metabólica? Visando responder o questionamento, objetivou-se com o estudo investigar quais as evidências na literatura acerca das manifestações cutâneas relacionadas a síndrome metabólica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Narrativa da Literatura (RNL). A busca do material foi realizada no mês de setembro de 2020, na base de dados Medical Literature and Retrieval System Online (MEDLINE) e na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO), por meio das palavras-chave: “síndrome metabólica”, “lesões cutâneas” e “metabolismo e dermatologia”, utilizando o operador booleano “and”. Foi estabelecido um recorte temporal de dez anos (2012-2022), visando obter as publicações mais atualizadas. Na etapa seguinte, realizou-se a seleção dos estudos por meio da aplicação dos critérios de inclusão: artigos completos, disponíveis gratuitamente, nos idiomas Português e Inglês. Os critérios de exclusão foram estudos de caso, editoriais de revista e artigos repetidos nas bases. Obteve-se uma amostra final de nove artigos que foram lidos e agrupados em três temáticas: “Síndrome Metabólica”; “Doenças Dermatológicas Relacionadas à Síndrome Metabólica” e “Sinais Dermatológicos Relacionados à Síndrome Metabólica”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO (DESENVOLVIMENTO)

SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é uma condição multifatorial caracterizada pela presença de obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e intolerância à glicose. Sua presença está associada ao aumento dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), assim como de Diabetes Mellitus (DM). O risco relativo de desenvolver DCV associada à SM está aumentado de duas a cinco vezes na população geral, enquanto, no diabetes mellitus, o risco é cinco vezes maior. Assim, a DCV é um importante problema de saúde pública, constituindo a principal causa de morbidade e mortalidade na população em geral (SILVA, 2016).

A SM pode ser percebida através de manifestações cutâneas: além de dados obtidos por meio de exames laboratoriais e história clínica, é possível avaliar o paciente quanto à presença de dislipidemia pela busca de sinais indiretos, tais como: xantomas cutâneos, que acometem preferencialmente tornozelos, joelhos e face dorsal das mãos, além de arco corneano palpebral, especialmente naqueles pacientes com fatores de risco conhecidos. O exame físico minucioso permite

detectar estes sinais e realizar o diagnóstico precoce. Em um estudo apresentado por CARBONAR, et al. (2021), houve maior prevalência de alterações dermatológicas no grupo dos pacientes com sobrepeso e obesidade quando comparado com o grupo controle, dos pacientes com Índice de Massa Corpórea (IMC) normal. Os resultados apontaram alta frequência de dermatoses nos obesos, principalmente mulheres, brancas e de meia idade.

Em se tratando da correlação entre SM, DM e manifestações cutâneas, essas são vistas em um mínimo de 30% dos diabéticos durante o curso de sua doença, e alguns podem até aparecer antes do diagnóstico ser confirmado. A dermatopatia diabética (DD), em inglês conhecida como “shin spots”, foi descrita pela primeira vez pelo médico sueco Hans Melin em 1964 e é a mais comum manifestação cutânea do DM (BUSTAN, et al 2017).

A DD é observada com maior frequência em pacientes com idade superior a 50 anos, e naqueles com longa história de diabetes. Além disso, é mais frequente no sexo masculino. Existe controvérsia quanto à DD ser um sinal patognomônico para diabetes, uma vez que existem estudos que mostraram seu envolvimento em indivíduos não diabéticos (MENDES, 2017).

Dessa forma, as manifestações cutâneas relacionadas à Síndrome Metabólica apresentam-se por meio de variadas doenças e sinais dermatológicos. Diante disso, foram selecionadas, para o presente artigo, dermatomiosite, psoríase, vitiligo e hidradenite supurativa como representantes de doenças dermatológicas, além de acantose nigricans, xantomas e xantelasmas como exemplos de sinais em Dermatologia.

DOENÇAS DERMATOLÓGICAS RELACIONADAS À SÍNDROME METABÓLICA

Dermatomiosite

Dermatomiosite é uma miopatia inflamatória adquirida, mostrando forte relação com dislipidemia e circunferência abdominal, além de papel relevante dos linfócitos B na patogênese, baseadas na presença de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos na junção dermoepidérmica das lesões cutâneas e presença de linfócitos B em músculos inflamados e áreas perivasculares (SILVA, 2016).

As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular progressiva, associada a lesões cutâneas típicas, como heliótropo (caracterizado pela presença de erupções eritematosas ou violáceas peripalpebrais, podendo ainda cursar com a presença de edema palpebral) e/ou pápulas de Gottron (caracterizadas pela presença de erupções hiperemiadas em regiões extensoras das metacarpofalângicas, interfalângicas, cotovelos e joelhos). Manifestações além das musculoesqueléticas podem ocorrer, incluindo acometimento pulmonar, gastrointestinal ou cardiovascular (SALES, et al 2018).

Em relação à incidência anual, esta é estimada em 5-10 casos/milhão de habitantes, sendo a idade dos pacientes bimodal, ou seja, com pico entre 5 e 15 anos, e entre 40 e 55 anos de idade e ocorrendo na razão de duas mulheres para um homem (SILVA, 2016). Em relação a essa doença com ocorrência de SM, pacientes com dermatomiosite tendem a apresentar valores mais elevados de insulinemia basal, resistência à insulina, índice de massa corporal e circunferência abdominal (OLIVEIRA, D. S., 2018).

Psoríase

Psoríase (PSO) é uma doença de pele que tem várias apresentações clínicas, sendo a principal delas placas eritematosas descamativas, que aparecem regularmente no couro cabeludo, joelhos, cotovelos e regiões de dobras. A doença envolve hiperproliferação dos queratinócitos na epiderme com aumento da taxa de rotatividade celular epidérmica (PERALTA, et al 2019). É uma doença imunomediada complexa na qual linfócitos T, células dendríticas e citocinas (interleucina [IL] 23, IL-17 e fator de necrose tumoral [TNF]) desempenham um papel central (BENHADOU, et al 2018).

Vários estudos têm revelado forte associação entre doenças metabólicas com a doença psoriática, independentemente da PSO ser grave ou não. Além disso, outros estudos estão estabelecendo a associação do aumento do IMC, circunferência do quadril e cintura e concentração de insulina com a gravidade da PSO. No entanto, os relatórios também sugerem que a PSO é um fator de risco independente para doenças cardiometabólicas e resistência à insulina, independentemente do IMC (PERALTA, et al 2019).

Assim, a extensa literatura apoia a forte ligação entre a obesidade e suas anormalidades metabólicas relacionadas e a doença psoriática. Pacientes com doença psoriática, particularmente aqueles com psoríase grave e artrite psoriática, apresentam maior prevalência de DM, hipertensão e dislipidemia em comparação com a população geral (EDER, et al 2018).

Vitiligo

O vitiligo é um distúrbio de pigmentação o qual se caracteriza clinicamente pelo desenvolvimento de manchas ou máculas hipopigmentadas devido à perda de melanócitos funcionais na pele ou no cabelo, ou ambos. Duas formas da doença são bem reconhecidas: vitiligo segmentar e não segmentar (a forma mais comum) (EZZEDINE, et al 2015).

Quanto à incidência, um estudo realizado por LEE, et al (2015) demonstrou uma distribuição bimodal entre as faixas etárias e não houve diferença entre os sexos. Esses dados estão em em sintonia com outros estudos epidemiológicos anteriores (LEE, et al 2015).

Em relação à fisiopatogenia, múltiplos mecanismos têm sido propostos para a destruição de melanócitos no vitiligo. Estes incluem respostas genéticas, autoimunes, estresse oxidativo, geração de mediadores inflamatórios e mecanismos de desprendimento de melanócitos. No entanto, evidências mais recentes apontam para uma patogênese inflamatória sobreposta, que parece envolver um processo de várias etapas, o qual envolve a liberação inicial de citocinas pró-inflamatórias e neuropeptídeos induzidos por lesão externa ou interna (BERGQVIST, C., 2020).

Hidradenite Supurativa

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por nódulos profundos recorrentes, abscessos e/ou tratos sinusais com supuração, levando a cicatrizes hipertróficas. O início da HS ocorre principalmente na segunda e terceira décadas de vida, é mais prevalente entre as mulheres e os locais de predileção são axilas, virilhas, regiões infra e intermamárias, regiões perineal, perianal e nádegas (ERGUN, 2017).

A HS pode estar associada a vários distúrbios, incluindo diabetes, hiperlipidemia, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica. Em um estudo com 3.207 pacientes com HS, houve significativamente associação com síndrome metabólica. Concluiu-se que os médicos devem levar em consideração que os pacientes com HS podem ter um ou mais componentes não diagnosticados da síndrome metabólica, apesar de sua pouca idade (SHALOM, G., et al. 2015).

Os dados atuais sobre a associação entre HS e SM são derivados de estudos transversais, que têm capacidade limitada para determinar inferência causal. Diante disso, embora estudos de coorte prospectivos forneçam evidências poderosas sobre a sequência temporal entre o risco (ter HS) e um determinado resultado (desenvolver SM), faltam estudos para HS (ERGUN, 2017).

SINAIS DERMATOLÓGICOS RELACIONADOS À SÍNDROME METABÓLICA

Xantomas/Xantelasmas

Xantomas são lesões cutâneas decorrentes de depósitos de colesterol ou triglicerídeos na pele, o xantoma eruptivo ocorre quando os níveis de triglicerídeos significativamente aumentados. Essas manifestações podem estar associadas à hipertrigliceridemia, diabetes mellitus (DM), alimentação hipercalórica, consumo abusivo de álcool, obesidade ou reposição estrogênica. As lesões consistem em pápulas amareladas ou alaranjadas que podem estar circundadas por halo eritematoso (SAAD, et al 2022).

Além dos dados obtidos através de exames laboratoriais e história clínica, é possível avaliar o paciente quanto à presença de dislipidemia pela busca de sinais indiretos, tais como: xantomas cutâneos, que acometem preferencialmente tornozelos, joelhos e face dorsal das mãos além de arco corneano palpebral, especialmente naqueles pacientes com fatores de risco conhecidos. Visto que a expressão clínica do xantoma ocorre, na maioria dos casos, quando há níveis elevados de lipídios circulantes, a sua suspeita e confirmação implica na investigação de desordens metabólicas e comorbidades associadas aos lipídeos e ao colesterol, a exemplo da SM (CARNEIRO, et al 2021).

Os xantomas cutâneos são indicadores de anormalidades, mesmo que possam surgir em pacientes normolipidêmicos. É necessário, pois, ressaltar a importância do reconhecimento clínico dos xantomas, visto que é um alerta para a possibilidade de um distúrbio metabólico subjacente ainda não diagnosticado (CARNEIRO, et al 2021). Portanto, xantomas eruptivos podem ter um impacto profundo no diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes que sofrem de uma doença sistêmica, a exemplo da SM (SANTIAGO, L. 2018).

Acantose Nigricans

Acantose nigricans (AN) é uma manifestação dermatológica caracterizada por dermatose aveludada, papilomatosa, marrom-escura, com placas hiperqueratóticas em regiões como pescoço, axilas e, em menor frequência, nos pododáctilos e está intimamente ligada à resistência insulínica e provavelmente à SM (VIEIRA, C. E. N. K., et al 2013).

Esse sinal dermatológico está intimamente relacionado à resistência insulínica (RI), pois esses distúrbios têm como característica a hiperplasia do tecido adiposo, o qual é responsável pelo aumento na produção de adipocinas, e citocinas inflamatórias, como interleucina-6 e fatores de necrose tumoral (TNF). Essas citocinas, em níveis elevados, comprometem a ação da insulina e conseqüentemente a captação de glicose (BRANDÃO et al, 2021).

Como conseqüência à RI, receptores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I e fator de crescimento epidérmico (EGF), ambos localizados na epiderme, serão ativados. Esta interação promoverá o desenvolvimento dos queratinócitos na epiderme e proliferação de fibroblastos na derme, causando a AN. Dessa forma, a resistência insulínica, característica da SM, pode ser responsável pelo surgimento desta dermatose, sendo esta, possível preditor de risco aumentado para DM (BRANDÃO et al, 2021).

Corroborando essa análise, o estudo desenvolvido no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) II Eduardo Saback, na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, confirmou a relação de AN e SM: de 276 participantes, em 56 foi observada AN. A média do IMC foi de 29,1. Na avaliação da média da pressão arterial, 88 indivíduos apresentaram elevação. Sobre a glicemia, 48 pessoas mostraram níveis superiores

ao valor normal (110 ml/dl). Como resultados, houve associação positiva entre associação entre a variável sexo feminino, presença de acantose nigricans, alteração na cintura hipertrigliceridêmica, como fatores associados ao diagnóstico da SM (SILVA. R. A. D., 2020).

4. CONCLUSÃO

Considera-se, a partir dos resultados encontrados, que há uma relação importante entre a SM e as doenças dermatológicas. Foram discutidas a dermatomiosite, a psoríase, o vitiligo e a hidradenite supurativa para falar de doenças, e a acantose nigricans, os xantomas e os xantelasmas para abordar os sinais dermatológicos. Dessa forma, torna-se relevante discorrer de forma ativa, inclusive em consultas dermatológicas, sobre as consequências do sobrepeso e da obesidade, da dislipidemia, do DM e do aumento da circunferência abdominal.

Esses fatores, associados a citocinas pró-inflamatórias e a hormônios produzidos, principalmente, pelo tecido adiposo, induzem o surgimento ou a piora das doenças cutâneas, reduzindo, assim, ainda mais a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, é relevante informar os pacientes sobre o aparecimento dos sinais cutâneos como indicadores de alguma alteração sistêmica, tais como a dislipidemia e o surgimento de Xantelasmas e a resistência insulínica e a Acantose Nigricans.

REFERÊNCIAS

BENHADOU, F., et al. **Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. Diseases.** 2018 Jun 2;6(2):47. doi: 10.3390/diseases6020047. PMID: 29865237; PMCID: PMC6023392.

BERGQVIST, C., EZZEDINE, K. **Vitiligo: A Review.** Dermatology. 2020;236(6):571-592. doi: 10.1159/000506103. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155629.

BRANDÃO, N. A.; DE LIMA, C.R. C.; DOS SANTOS, L.A.; DA CONCEIÇÃO, G.C.; LIMA, M. de L.; GUIMARÃES, R. S.; DE SOUZA, F. V. P.; RIOS, D. L.; ARAÚJO, E. M. Q. **Prevalência de Acanthosis Nigricans em indivíduos com**

síndrome metabólica. Revista Brasileira de Desenvolvimento, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 89681-89695, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n9-231.

BUSTAN, et al. **Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state – a sistematic review.** Danish Medical Journal. 2017.

CARBONAR, et al. **O espectro das manifestações cutâneas de dermatoses em pacientes obesos.** Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. 2021.

CARNEIRO, F. G. O., et al. **Xantomias cutâneas: sinal de alerta para hiperlipidemia.** Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria. 2021.

EDER, L., et al. **Gaps in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Disease: An International Multicenter Study.** J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):378-384. doi: 10.3899/jrheum.170379. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419462; PMCID: PMC5845845.

ERGUN, T. **Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome.** Clinics in Dermatology. Volume 36, Issue 1, January–February 2018, Pages 41-47. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.007>.

EZZEDINE, K., et al. **Vitiligo.** Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25596811.

GRANDO, E. **Análise da relação entre vitiligo e síndrome metabólica.** Dissertação de Mestrado UFSM. 2014.

LEE, H., et al, **Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea.** Yonsei Med J. 2015 May;56(3):719-25. doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.719. PMID: 25837178; PMCID: PMC4397442.

MENDES, A. L.; JUNIOR, V. H.; MIOT, H. A. **Diabetes mellitus and the skin.** An. Bras. Dermatol. 2017; 92(1):8-20. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175514.

OLIVEIRA, D. S. G., et al., **Insulin resistance is increased in adult patients with dermatomyositis.** MedicalExpress [online]. 2018, v. 5.

PERALTA C, HAMID P, BATOOL H, AL ACHKAR Z, MAXIMUS P. **Psoríase e Síndrome Metabólica: Comorbidades e Implicações Ambientais e Terapêuticas.** O Cureus. 12 de dez de 2019;11(12):e6369. DOI: 10.7759/cureus.6369. PMID: 31938651; PMCID: PMC6957052.

SAAD, A. E. S. R., et al. **Eruptive xanthoma in the metabolic syndrome: a case report.** Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n. 1, jan./feb. 2022.

SALES, D., et al. **Insulin resistance is increased in adult patients with dermatomyositis.** Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina (FMUSP), Division of Rheumatology. 2018.

SANTIAGO, et al., **Xantomas Eruptivos: Manifestação Cardinal de Distúrbio Metabólico Grave.** Acta Medica Portuguesa . Apr2018, Vol. 31 Issue 4, p219-222. 4p.

SHALOM, G., et al. **Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients.** Br J Dermatol. 2015 Aug;173(2):464-70. doi: 10.1111/bjd.13777. Epub 2015 Jun 11. PMID: 25760289.

SILVA, D. A. R., **Prevalência e fatores associados à Síndrome Metabólica em usuários de um centro de atenção psicossocial.** Dissertação de autoria de Dandara Almeida Reis da Silva, apresentado como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva junto ao programa de Mestrado em Saúde Coletiva. Universidade do Estado da Bahia. 2020.

SILVA, M. **Síndrome metabólica e perfil de adipocitocinas séricas em pacientes adultas jovens com dermatomiosite.** Dissertação de Mestrado USP. 2016.

VIEIRA, C. E. N. K., **Nursing care in childcare services: Acanthosis nigricans as a marker for metabolic risk.** Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa (PROPESQ/UEPB), process Revista Latino-Americana de Enfermagem [online]. 2013.