

Associação entre diabetes *mellitus* e capsulite adesiva: uma revisão sistemática e meta-análise

Association between diabetes mellitus and adhesive capsulitis: systematic review and meta analysis

Ricardo Figueiredo Paro Piaí¹; Rômulo Freire Gomes Silva¹; Thalles Pires de Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

Resumo

A Capsulite Adesiva (CA) é uma condição dolorosa progressiva associada à redução gradual na amplitude de movimento da articulação do ombro, sendo associada a fatores como Diabetes *Mellitus* (DM). O DM é um distúrbio metabólico que pode danificar os tecidos conjuntivos, incluindo a cápsula articular do ombro, aumentando o risco de desenvolver CA. O Brasil, com uma alta prevalência de DM, enfrenta um significativo número de casos de CA. Os resultados podem fornecer insights importantes para a abordagem clínica desses pacientes. Esta revisão tem como objetivo analisar a relação entre a capsulite adesiva e diabetes *mellitus*, considerando sexo, dislipidemia e controle glicêmico como possíveis influenciadores. A presente revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Scopus, Embase e PubMed até abril de 2024. Foram incluídos estudos observacionais, sem limitação de tempo, que avaliaram os fatores de risco para CA. Este estudo utilizou os critérios PECOT e os converteu em termos do Medical Subject Headings (MeSH) para investigar a relação entre capsulite adesiva e diabetes. Foram usados os termos “frozen shoulder” OR “adhesive capsulitis”, “shoulder”, “diabetes” OR “diabetes *mellitus*” OR “diabetic”, e “risk factors” OR “risk”, combinados pelo operador booleano “AND” em suas variações na língua inglesa. Foram excluídos do estudo, artigos fora do escopo do tema, artigos incompletos e em idiomas diferentes do inglês. Este estudo apresenta três estudos de coorte retrospectivos, totalizando 3,812,635 participantes. Nosso estudo demonstrou que pacientes com DM2 estão associados a maiores chances de desenvolverem CA em comparação aos pacientes sem DM2 (OR 2.17; 95% [IC] = 1.32 a 3.56; $p = 0.002$). A análise multivariada indicou que indivíduos com DM2 tinham maior probabilidade de desenvolver CA do que aqueles sem DM2 (HR 1.46; 95% [IC] = 1.33 a 1.61; $p < 0.00001$). A dislipidemia também foi associada a um risco aumentado de CA em pacientes com DM2 (HR 1.37; 95% [IC] = 1.24 a 1.51; $p < 0.00001$). Além disso, as mulheres apresentaram risco maior de desenvolver CA em comparação com homens com (HR 1.44; 95% [IC] = 1.23 a 1.69; $p < 0.00001$). Foi observada também uma correlação entre o descontrole glicêmico e o desenvolvimento de CA. Em conclusão, este estudo destaca a forte associação entre DM2, dislipidemia, sexo feminino e CA, enfatizando a importância do controle metabólico rigoroso e do manejo adequado da dislipidemia em pacientes com DM2 para prevenir ou minimizar o risco de desenvolver CA. Futuros estudos prospectivos e randomizados controlados são necessários para confirmar estes achados e elucidar os mecanismos subjacentes a esta associação.

Descritores: Ombro; Ombro congelado; Capsulite; Articulação do ombro; Diabetes *mellitus*; Fatores de risco

Abstract

Adhesive Capsulitis (AC) is a progressive painful condition associated with a gradual reduction in the range of motion of the shoulder joint, being associated with factors such as Diabetes *Mellitus* (DM). DM is a metabolic disorder that can damage connective tissues, including the shoulder joint capsule, increasing the risk of developing CA. Brazil, with a high prevalence of DM, faces a significant number of CA cases. The results can provide important insights into the clinical management of these patients. This review aims to analyze the relationship between adhesive capsulitis and diabetes *mellitus*, considering sex, dyslipidemia and glycemic control as possible influencers. The present systematic review was carried out in the Scopus, Embase and PubMed databases until April 2024. Observational studies were included, without time limitations, that evaluated risk factors for CA. This study used the PECOT criteria and converted them into Medical Subject Headings (MeSH) terms to investigate the relationship between adhesive capsulitis and diabetes. The terms “frozen shoulder” OR “adhesive capsulitis”, “shoulder”, “diabetes” OR “diabetes *mellitus*” OR “diabetic”, and “risk factors” OR “risk” were used, combined by the Boolean operator “AND” in their variations in the English language. Articles outside the scope of the topic, incomplete articles and articles in languages other than English were excluded from the study. This study presents three retrospective cohort studies, totaling 3,812,635 participants. Our study demonstrated that patients with DM2 are associated with a higher chance of developing CA compared to patients without DM2 (OR 2.17; 95% [CI] = 1.32 to 3.56; $p = 0.002$). Multivariate analysis indicated that individuals with DM2 were more likely to develop CA than those without DM2 (HR 1.46; 95% [CI] = 1.33 to 1.61; $p < 0.00001$). Dyslipidemia was also associated with an increased risk of AC in patients with T2DM (HR 1.37; 95% [CI] = 1.24 to 1.51; $p < 0.00001$). Furthermore, women had a higher risk of developing AC compared to men (HR 1.44; 95% [CI] = 1.23 to 1.69; $p < 0.00001$). A correlation was also observed between lack of glycemic control and the development of CA. In conclusion, this study highlights the strong association between T2DM, dyslipidemia, female sex and CA, emphasizing the importance of strict metabolic control and adequate management of dyslipidemia in patients with T2DM to prevent or minimize the risk of developing CA. Future prospective, randomized controlled studies are needed to confirm these findings and elucidate the mechanisms underlying this association.

Descriptors: Frozen shoulder, Shoulder; Capsulitis; Diabetes *mellitus*; Risk factors

Introdução

A *Capsulite Adesiva* (CA) é uma condição médica caracterizada pela síndrome de dor progressiva e redução gradual na amplitude de movimento da

articulação glenoumeral. Esta enfermidade remonta a registros iniciais de 1872, (Lewis, 2015)¹. Além disso, certos fatores, como Diabetes *mellitus* (DM), têm sido associados a um aumento na probabilidade de desenvolvimento de CA.

Diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico heterogêneo, caracterizado pela hiperglicemia crônica devido à deficiência na secreção ou ação da insulina, o que pode resultar em danos aos tecidos conjuntivos e vasculares em todo o corpo, incluindo a cápsula articular do ombro. Essas alterações incluem fibrose e espessamento da cápsula articular, além de um aumento na produção de substâncias inflamatórias e fatores de crescimento que contribuem para a rigidez e a restrição do movimento articular (Fields *et al.*, 2019)².

O Brasil, sendo o 5.º país em incidência de diabetes no mundo, enfrenta uma prevalência significativa, com 16,8 milhões de casos (Sun *et al.*, 2022)³. Tanto o DM tipo 1, caracterizado por destruição autoimune das células β produtoras de insulina, quanto o DM tipo 2, associado à resistência insulínica e deficiência secretória, aumentam o risco de complicações vasculares. A prevalência estimada de capsulite adesiva (CA) varia entre 2% e 5% na população geral, sendo mais comum entre indivíduos do sexo feminino. A relação fisiopatológica entre DM e CA é complexa, sendo o DM2 um fator de risco significativo para o desenvolvimento de CA.

Nosso estudo propõe a análise da associação entre diabetes *mellitus* e a capsulite adesiva. A hipótese inicial considera fatores como idade (40-60 anos), sexo feminino, dislipidemia, diabetes descompensada como possíveis influenciadores nesse cenário, sendo esses fatores sintetizados em nossa pergunta guia: analisar as associações de risco para o desenvolvimento de capsulite adesiva em pacientes DM2 quando comparados a pacientes não DM.

Entre as variáveis a serem analisadas em nosso estudo estão: sexo, diabetes e dislipidemia. Os resultados encontrados são importantes para a compreensão de possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de capsulite adesiva em diabéticos, orientando a abordagem desses pacientes e corroborando novas abordagens durante o manejo clínico.

Revisão da literatura

Capsulite Adesiva

Capsulite adesiva ou popularmente “ombro congelado” é uma condição clínica caracterizada por dor progressiva, acompanhada pela diminuição na amplitude dos movimentos (tanto passivo quanto ativo) da articulação glenoumeral (Fields *et al.*, 2019)². Pode afetar negativamente as atividades funcionais do paciente, prejudicando sua qualidade de vida (Le *et al.*, 2017)⁴.

A síndrome que afeta as capacidades funcionais do ombro, foi chamada, inicialmente de “periartrose escapuloumeral” por Duplay em 1872 (Lewis, 2015)¹. Posteriormente, recebeu a nomenclatura de “ombro congelado” por Earnest Codman em 1934, nomenclatura essa popularmente difundida e que demonstra um sintoma característico dessa condição (Lewis, 2015)¹. O termo utilizado atualmente no âmbito científico e médico foi descrito em 1945, criada por

Julius Neviaser, o termo “capsulite adesiva” passou a representar o espessamento da cápsula articular glenoumeral, secundária a alterações de caráter inflamatório e fibrótico. (Neviaser, 1945)⁶.

A etiologia da CA é vasta, no entanto, tem sua origem dividida em primária ou secundária. A primária, é classificada como idiopática para os casos em que uma etiologia subjacente ou condição associada não possa ser identificada (como as especificadas no caso secundário). A secundária possui uma causa subjacente identificável, podendo ser dividida em três categorias: intrínseca, como limitação da amplitude de movimento passiva e ativa devido a distúrbios do manguito rotador, tendinite do bíceps ou tendinite calcificada; extrínseca, como trauma, luxação articular e complicações cirúrgicas após intervenções na região articulação glenoumeral (Ewald, 2011)⁷; sistêmica, como apresentando associação a algumas comorbidades, como distúrbios da tireoide, diabetes, hipertrigliceridemia, doença de Parkinson (Papalia *et al.*, 2019⁸; Small *et al.*, 2018⁹; Zuckerman; Rokito, 2011)¹⁰.

Epidemiologia

A prevalência estimada de capsulite adesiva (CA) varia entre 2% e 5% na população geral, sendo mais comum entre indivíduos do sexo feminino (1,4M:1H). De acordo com Fields *et al.* (2019)², a incidência é mais expressiva em indivíduos de meia idade, especialmente entre os 50 e 70 anos. A idade média de início da CA geralmente é aos 55 anos, e o acometimento é mais frequente no ombro direito, conforme observado por (Kingston *et al.*, 2018)¹¹.

A capsulite adesiva (CA) está associada a diversas comorbidades, tais como diabetes *mellitus*, tireoidopatias, doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, doença autoimune e doença de Dupuytren, como indicado por Carr *et al.* (2016)¹² e Harris *et al.* (2011)¹³.

História natural

A capsulite adesiva (CA) é classificada em quatro estágios, fundamentados na apresentação clínica e nas observações artroscópicas e histológicas da cápsula articular, refletindo a progressão da inflamação capsular para fibrose ao longo do tempo (Neviaser; Neviaser, 2011)⁶. No estágio 1, denominado “pré-adesivo”, o paciente manifesta dor no ombro, predominantemente durante a noite, e a artroscopia revela proliferação de fibroblastos, sem aderências aparentes. O estágio 2, conhecido como “sinovite adesiva aguda”, apresenta perda leve de movimentação na articulação glenoumeral, associada à dor, hipertrofia sinovial e formação de aderências no exame artroscópico. No estágio 3, designado como “estágio de maturação”, observa-se uma acentuada perda de movimentação, embora alguns pacientes relatem menor dor comparado aos estágios iniciais; a artroscopia revela aderência da

prega axilar à cápsula e transição para um processo fibroso na articulação. O estágio 4, reconhecido como “estágio crônico”, caracteriza-se por rigidez intensa na movimentação articular, acompanhada por mínima dor; o exame artroscópico evidencia aderências fibróticas densas e restrição do espaço articular (Le *et al.*, 2017⁴; Redler⁴; Dennis, 2019)⁴.

Recentes atualizações propõem uma reclassificação desses estágios em três fases distintas, a saber, “fase dolorosa”, “fase rígida” e “fase de descongelamento”. Essa proposta, fundamentada na fisiopatologia da condição clínica e em seu caráter geralmente autolimitado, foi delineada por Le *et al.* (2017)⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico de CA é predominantemente clínico, fundamentado na sintomatologia do paciente e no exame físico (Le *et al.*, 2017)⁴. Inicialmente, os pacientes com essa condição manifestam dor na região do ombro, seguida pela gradual perda da amplitude de movimentação ativa e passiva, decorrente do processo de fibrose que se desenvolve ao longo do curso da doença. Durante o exame físico, é comum observar uma redução significativa na amplitude do movimento do ombro afetado em comparação ao lado contralateral. A rotação externa do ombro geralmente é o primeiro movimento a ser comprometido, com piora progressiva, e a dor tende a ser mais intensa nos extremos da amplitude de movimento (Angelo; Fabiano, 2022⁵; Neviaser⁶; Neviaser, 2011⁶).

Métodos de imagem não são empregados para o diagnóstico direto de CA, mas desempenham um papel útil na exclusão de outras condições que apresentam rigidez na articulação glenoumeral e dor. Os exames radiográficos são utilizados para descartar osteoartrite, tendinite calcificada, ruptura do manguito rotador, artrite, osteossarcomas ou outras causas de bloqueio mecânico na movimentação do ombro. A ressonância magnética é valiosa para avaliar o tecido articular, identificando tendinopatia do manguito rotador e bursite subacromial, além de revelar espessamento capsular, tecido pericapsular e hipertrofia sinovial associados à CA. Estudos recentes indicam que a ultrassonografia também pode ser uma ferramenta diagnóstica eficaz, evidenciando espessamento da cápsula articular e restrição no movimento de deslizamento do tendão supraespinhal na CA (Ewald, 2011⁷; Pandey⁷; Madi, 2021⁷; Ricci, 2021⁷).

Tratamento

Na maioria dos casos, a CA é uma condição autolimitada, com taxas significativas de recuperação espontânea observadas entre 18 a 30 meses (Angelo; Fabiano, 2022)⁸. O principal objetivo do tratamento é proporcionar alívio dos sintomas e restaurar a funcionalidade da articulação glenoumeral para possibilitar uma movimentação sem dor (Uppal; Evans; Smith, 2015)⁵. Entretanto, não há um

consenso universal sobre a abordagem ideal para os casos de CA, e o tratamento é individualizado para cada paciente, considerando suas características específicas (Le *et al.*, 2017)⁵.

O tratamento conservador é eficaz em aproximadamente 90% dos pacientes (Levine *et al.*, 2007; Redler⁷; Dennis⁸, 2019). Em casos menos comuns de resistência aos métodos convencionais, pode ser necessária uma abordagem cirúrgica, como a liberação capsular artroscópica (ACR). É crucial abordar condições clínicas concomitantes, como diabetes *mellitus* e disfunções tireoidianas, que podem influenciar o desfecho nos casos de CA (Pandey; Madi, 2021).

A fisioterapia é frequentemente empregada nos estágios iniciais da doença como parte do tratamento conservador. Geralmente, é combinada com outras abordagens, como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (oralmente ou por meio de injeções intraarticulares), uma vez que estudos indicam pouca evidência de eficácia quando utilizados isoladamente (Fields *et al.*², 2019; Gordon *et al.*, 2016; Green; Buchbinder; Hetrick, 2003).

Diversas modalidades terapêuticas podem ser consideradas para o tratamento da CA, ampliando as opções além das mencionadas anteriormente. Estas incluem terapia por ondas de choque extracorpóreas, farmacoterapia com calcitonina, hidrodistensão guiada por ultrassonografia e injeções de ácido hialurônico, conforme proposto por Redler e Dennis (2019).⁷

O manejo cirúrgico, por sua vez, é geralmente reservado para pacientes que não obtiveram sucesso com a abordagem conservadora ao longo de um período mínimo de 2 a 3 meses, embora haja variações nas diretrizes literárias (Gordon *et al.*, 2016; Manske; Prohaska, 2008). As opções cirúrgicas comumente empregadas no contexto da CA abrangem manipulação sob anestesia, capsulotomia artroscópica e capsulotomia aberta (Le *et al.*, 2017). Notavelmente, a manipulação sob anestesia tem ganhado preferência, considerando a possibilidade de ruptura controlada das contrações capsulares e sua menor invasividade em comparação com os outros métodos disponíveis (Fields *et al.*, 2019)².

Diabetes mellitus 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma enfermidade metabólica cujo achado característico é a hiperglicemia. Os dois tipos de diabetes mais prevalentes são o tipo 1 e o tipo 2, representando 8% e 90% dos casos, respectivamente. A apresentação clínica e a progressão do DM2 são consideravelmente variáveis e a doença apresenta alta morbimortalidade (Committee ADAPP, 2022). Assim sendo, as suas principais complicações são vasculopatias, cardiopatias, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética e cânceres, visto que há evidências de que o DM2 aumenta o risco de câncer colorretal, câncer de fígado, câncer de mama e câncer de rins (Wu *et al.*, 2014)⁸.

Prevalência

O diabetes *mellitus* tem aumentado constantemente em todo o mundo desde a década de 1980, e esta tendência deverá continuar nos próximos anos. Estudos têm demonstrado que uma elevada proporção de pacientes com diabetes *mellitus* não é diagnosticada. Essa condição, de acordo com as estimativas da Federação Internacional de Diabetes (The International Diabetes Federation – IDF), em 2021, o diabetes *mellitus* (tipo 1 e 2) afetou 536,6 milhões de pessoas no mundo, ou seja 10,5% da população mundial, sendo 80,6% em países pobres ou em desenvolvimento. De 90 a 95% dessa população são representados pelo tipo 2 (Wu *et al.*⁸, 2014) (Sun *et al.*, 2022). Observou-se que a prevalência aumenta com a idade, com quase 25% do grupo de 75-79 anos acometidos com a doença. No Brasil, esse número é estimado em 15,7 milhões de pessoas, sendo assim a sexta maior população diabética do planeta. (Sun *et al.*, 2022).

Levando isso em consideração, além do avanço da idade, história familiar positiva, cor/raça não branca, sobrepeso/obesidade e o estilo de vida estão associados com o desenvolvimento de DM2 (Zheng; Ley; Hu, 2018). Quanto a história familiar positiva, a hereditariedade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de DM2 e é estimado que a chance de uma pessoa desenvolver a doença quando há um parente de primeiro grau com DM2 é de 40% enquanto na população geral é apenas 6% (Wu *et al.*, 2014)⁸.

Já em relação à cor/raça não branca, nos Estados Unidos, o DM2 afeta desproporcionalmente afro-americanos, nativos americanos e a população de origem hispânica quando comparado a população branca, demonstrando que existe uma prevalência maior nesse grupo de pessoas (Ferdinand; Nasser, 2015). Quanto ao sobrepeso/obesidade, representam o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM2, o que significa que o excesso de adiposidade, indicado por um alto índice de massa corporal (IMC), está associado com mecanismos de resistência insulínica. Por fim, no que diz respeito ao estilo de vida, o sedentarismo e uma dieta rica em alimentos ultraprocessados estão associados ao aparecimento de DM2 (Zheng; Ley; Hu, 2018).

Fisiopatologia

Muitos fatores de risco para o DM2 foram identificados e bem estabelecidos nos últimos anos. Assim sendo, os mecanismos ligando-os às manifestações clínicas e suas complicações foram intensamente investigados (Zaccardi *et al.*, 2016). Dessa forma, o DM2 vai desde um quadro predominantemente de resistência insulínica até a um quadro de deficiência secretória de insulina combinado com a resistência insulínica (Petersmann *et al.*, 2019). Levando isso em consideração, a função da insulina é sinalizar para os tecidos que a glicose está

abundante e dessa forma prepará-los para absorvê-la. Acrescentado a isso, entende-se a resistência insulínica como a incapacidade dos tecidos de responder a um nível plasmático normal de insulina.

A etiologia da resistência insulínica é multifatorial e duas hipóteses principais tentam justificá-la: elevação no nível de lipídeos, por interferir no ciclo glicose-ácidos graxos e a sobrecarga de nutrientes, que gera estresse no retículo endoplasmático. Esse fenômeno faz com que haja a necessidade de aumentar a produção de insulina nas células β do pâncreas como mecanismo de compensação. Isso gera um ciclo vicioso de hiperinsulinemia e resistência insulínica. Essa sobrecarga eventualmente vai levar a falência das células β do pâncreas, desencadear uma deficiência secretória de insulina e levar a hiperglicemia persistente (Petersen; Shulman, 2018)⁹.

A ausência de insulina e a hiperglicemia persistente vão levar ao desenvolvimento da principal complicação do diabetes: as vasculopatias. Isso acontece porque a ausência de insulina leva a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório geral e a hiperglicemia aumenta o consumo de espécies reativas de oxigênio, que consequentemente inativa o óxido nítrico, que classicamente participa estrutura e função normal das células endoteliais. Isso tem consequências tanto na microcirculação, quanto na macrocirculação (Viigimaa *et al.*, 2019). Portanto, o aumento dos níveis de glicose no sangue está envolvida em diversas complicações como as renais, o desenvolvimento de neuropatia, retinopatia e diversas manifestações musculoesqueléticas (Aloayan, Zawawi, 2020; Yoshikawa *et al.*, 2022)¹⁰.

Pacientes com diagnóstico de DM2 possuem maior risco de desenvolver uma série de manifestações musculoesqueléticas, como capsulite adesiva e outras síndromes que levam a redução da mobilidade articular. Essas afecções promovem importante impacto na qualidade de vida desses indivíduos (Aloayan; Zawawi, 2020)¹⁰. Entre as doenças do sistema locomotor desenvolvidas pelo DM2 encontra-se a tendinopatia, que possui etiologia múltipla, sendo em muitos casos advinda do uso excessivo, dos distúrbios metabólicos e impacto de micro lesões, essas que podem ser consequência do processo oxidativo gerado pelo DM2 nas articulações. Os efeitos do DM2 nos tendões é muitas vezes negligenciado, permitindo que as lesões evoluam para casos mais graves e até mesmo lesões agudas. Pessoas com diabetes têm cinco vezes mais probabilidade de ter Capsulite Adesiva do que pessoas sem diabetes, e a prevalência de ombro congelado em pessoas com diabetes foi estimada em 13,4% (Zreik, N. H.; Malik, R. A.; Charalambous, C. P, 2016)¹¹.

Assim, em virtude do potencial de associação do DM2 a processos lesivos do ombro, é importante compreender de forma detalhada quais são os fatores de risco para o desenvolvimento da capsulite adesiva em pacientes com DM2 a fim de entender em quais

cenários a intervenção precoce em pacientes com diabetes *mellitus* tipo II pode colaborar para prevenir a ocorrência de capsulite adesiva, além de contribuir para o manejo clínico e melhor qualidade de vida.

Diagnóstico

O DM2 pode se apresentar clinicamente com polidipsia, formigamento nas mãos e nos pés, feridas que demoram para cicatrizar, aumento da frequência urinária, polifagia, perda de peso não intencional. Essas são manifestações clássicas de hiperglicemia, e são fundamentais no levantamento da hipótese de DM2.

Então, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em concordância com a American Diabetes Association (ADA), os critérios para diagnóstico do DM2 são: (1) glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, sendo jejum definido como a não ingestão calórica por pelo menos 8 horas, ou (2) glicose plasmática maior ou igual a 200 mg/dL durante o teste oral de tolerância a glicose (medida da glicose plasmática após 2 horas da ingestão de 75g de glicose), ou (3) hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%, ou (4) uma medida aleatória de glicose plasmática maior ou igual a 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia. Para estabelecimento do diagnóstico, dois desses parâmetros precisam estar alterados, caso apenas um exame esteja alterado, ele deve ser repetido para confirmação (Cobas *et al.*, 2022) (Committee ADAPP, 2022).¹²

Métodos

Desenho de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA 2020) (Page, M. J. *et al.*, 2021) e o Cochrane Handbook for Systematic Reviews Of Interventions (Higgins, J. P. T. *et al.*, 2019).¹⁹

Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram utilizados de acordo com a estratégia PECOT. Componentes PECOT (Ppopulação, Eexposição, Ccontrole, Oresultado, Ttipo de estudo) foram usados para estabelecer os critérios de seleção. A avaliação da elegibilidade dos resultados foi realizada de acordo com critérios específicos de inclusão e exclusão pré-definidos.

Crítérios de inclusão

Estudos de coorte prospectivos e retrospectivos que avaliaram a associação entre capsulite adesiva e diabetes *mellitus*.

Crítérios de exclusão

Pacientes que desenvolveram diabetes *mellitus* após o início da capsulite adesiva; histórico de trauma ou de outras doenças reumatológicas e ortopédicas que acometem o ombro; realização prévia de cirurgia no ombro ou esvaziamento axilar e estudos não publicados em língua inglesa.

Extração e Análise de Dados

Uma busca na literatura por estudos que identificaram a relação entre diabetes *mellitus* e capsulite adesiva foi realizada até abril de 2024. Os artigos para escrita foram identificados e escolhidos a partir da busca nas bases de dados: Scopus, Embase e PubMed. Os artigos para escrita, em primeira etapa, foram derivados dos itens PECOT e convertidas em termos de malha Medical Subject Headings (MeSH): ("frozen shoulder" OR "adhesive capsulitis") AND ("shoulder") AND ("diabetes" OR "diabetes mellitus" OR "diabetic") AND ("risk factors" OR "risk") associados ao operador booleano "AND" em suas variações na língua

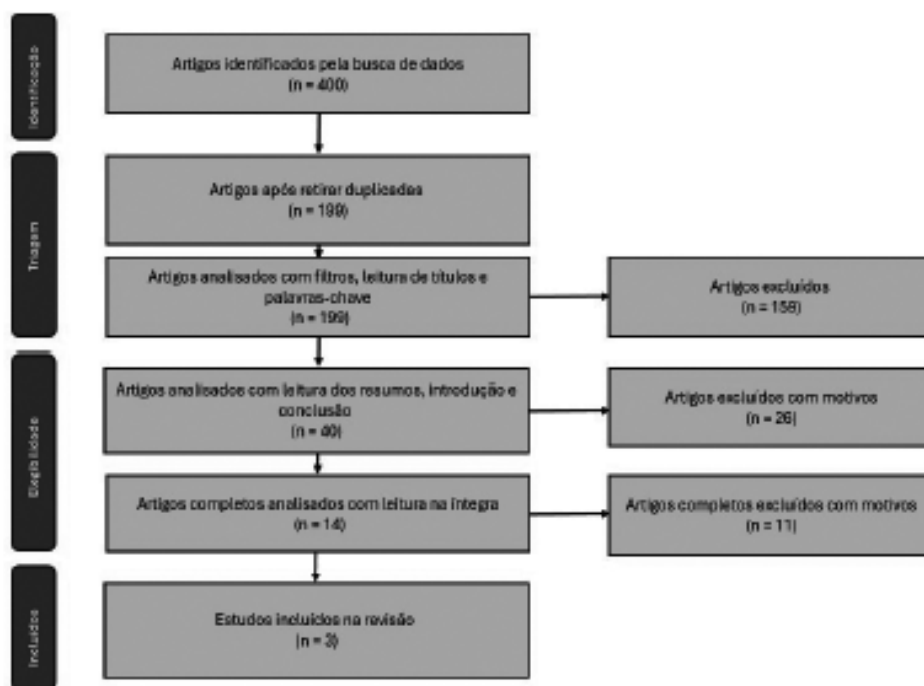


Figura 1. Fluxograma PRISMA

Fonte: Os autores, 2024

inglesa para realizar o cruzamento das palavras-chave no banco de dados. Em uma segunda etapa, colhendo todas as bases de dados, foram encontrados um total de 400 artigos, 75 acessos no PubMed, 179 acessos no Embase e 146 no Scopus que continham os quatros descritores. Após a remoção das duplicatas, restaram 199 artigos. Além disso, pesquisamos manualmente artigos relevantes para a epidemiologia utilizando os mesmos termos MeSH.

A seleção dos estudos foi feita de forma independente por três autores (R.F; T.P e R.F), sendo os conflitos resolvidos por consenso. Os resultados das três bases de dados foram mesclados e após a remoção das duplicatas por meio do gerenciador de referências Zotero, foram exportados para o banco de dados RAYYAN.

Os dados dos estudos foram extraídos de forma independente por dois autores (R.F e T.P), sendo as divergências resolvidas por um terceiro autor (R.F).

Desta forma, foram excluídos 159 artigos que não tratavam plenamente do objetivo pesquisado. Restando 3 artigos ao final do processo que foram analisados integralmente e apontados como pertinentes, dos quais a síntese final completa foi apresentada de forma descritiva nos resultados e discussão desta revisão. O fluxograma representado pela figura 1 apresenta um panorama dos estágios da busca científica e estratégias de exclusão e inclusão de estudos.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo	Desenho	População do estudo	País	Tamanho da amostra	Resultados
Kim, J. H. <i>et al.</i> , 2023	Estudo observacional prospectivo	3.471.745 indivíduos, dos quais 3.234.104 pertenciam ao grupo sem diabetes tipo 2 (T2DM), 237.641 ao grupo com T2DM e 99.748 ao grupo de novos casos de T2DM. Além disso, o estudo incluiu 782.314 indivíduos no grupo de pré-diabetes. Essa população foi acompanhada a partir da data do <i>check-up</i> médico do NHIS até o momento em que desenvolveram capsulite adesiva no ombro ou até 31 de dezembro de 2018, o que ocorresse primeiro.	Coreia do Sul	N = 3.471.745	O risco de capsulite adesiva aumentou no grupo de prédiabetes e esteve associado ao status de diabetes tipo 2 (T2DM). As taxas de incidência (IRs) e os riscos relativos (HRs) de capsulite adesiva aumentaram com a duração do T2DM, independentemente de outras variáveis. As IRs e HRs de capsulite adesiva foram mais altas no grupo de T2DM, que incluía indivíduos com histórico de medicação antidiabética. Em análises de subgrupos, a presença de T2DM aumentou o risco de capsulite adesiva independentemente da idade e do sexo. No entanto, o grupo de adultos mais jovens e o grupo masculino apresentaram maiores riscos de capsulite adesiva em relação à presença de T2DM, em comparação com o grupo de adultos mais velhos e o grupo feminino.
Huang <i>et al.</i> , 2013	Estudo observacional retrospectivo	Estudo de coorte longitudinal pareado por idade e sexo 78.827 indivíduos com diagnóstico recente de diabetes <i>mellitus</i> (DM) em 2001, comparados a 236.481 indivíduos sem DM, pareados por idade e sexo. O acompanhamento foi realizado por 3 anos para avaliar o desenvolvimento de capsulite adesiva do ombro (SCA).	Taiwan	N = 315.308	N = 315.308 (78.827 com DM e 236.481 sem DM) O estudo mostrou que, durante o período de acompanhamento de 3 anos, 1,20% dos indivíduos com DM e 0,95% dos indivíduos sem DM desenvolveram SCA. O risco de desenvolver SCA foi maior no grupo com DM, com uma razão de risco (HR) bruta de 1,333 (IC 95% 1,236–1,439, P<0,0001) e uma HR ajustada de 1,321 (IC 95% 1,224–1,425, P<0,0001) após ajuste para idade, sexo e dislipidemia. A análise de subgrupos mostrou que o DM foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de SCA em todas as faixas etárias e em ambos os sexos.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos (continuação)

Estudo	Desenho	População do estudo	País	Tamanho da amostra	Resultados
Lo <i>et al.</i> , 2013	Estudo observacional retrospectivo	Estudo de coorte populacional, baseado em uma análise retrospectiva dos dados de saúde de Taiwan no período de 1996 a 2008. Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> recém-diagnosticados e indivíduos sem diabetes, todos com idade ≥ 20 anos. As coortes de estudo e comparação consistiram em 5.109 pacientes diabético e 20.473 indivíduos não diabéticos selecionados.	Taiwan	N = 25.582	A densidade de incidência de capsulite adesiva foi 3,08 vezes maior no grupo com diabetes em comparação com o grupo sem diabetes (146,9 vs. 47,7 por 10.000 pessoasano). A hiperlipidemia aumentou consistentemente o risco de capsulite adesiva tanto nas análises univariadas quanto multivariadas. Mulheres mais velhas apresentaram maior risco. Os resultados indicaram que tanto o diabetes <i>mellitus</i> quanto a hiperlipidemia são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de capsulite adesiva. Os riscos foram significativamente maiores em mulheres mais velhas e a presença de hiperlipidemia aumentou o risco de forma consistente em diferentes análises.

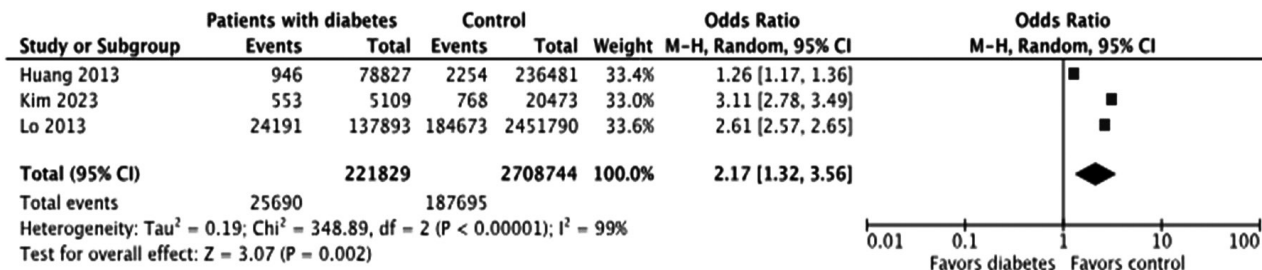
Fonte: Os autores, 2024

Nota: DM – diabetes *mellitus*; DMT2 – diabetes *mellitus* tipo 2; NHIS – serviço nacional de seguro de saúde da Coreia

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos estudos

Estudo		Idade	Sexo (F)	Dislipidemia	Capsulite adesiva incidência
Huang <i>et al.</i> , 2013	DM (n = 78.827)	55.7	37.239 (47,2%)	5.835 (7,4%)	946 (1,20%)
	Controle (n = 236.481)	55.5	111.717 (47,2%)	11.684 (4,9%)	2.254 (0,95%)
Kim, J. H. <i>et al.</i> , 2023	DM (n = 237.641)	53.17	161.648 (55,1 3%)	69.033 (23,55%)	35.539 (12,12%)
	Controle (n = 3.234.104)	44.29	1.318.629 (41,49%)	495.888 (15,6%)	55.547 (1,7%)
Lo <i>et al.</i> , 2013	DM (n = 5.109)	55.2	2.648 (5 1,8%)	1930 (37,8%)	75 (1,4%)
	Controle (n = 20.473)	39.5	10.472 (51,1%)	754 (3,7%)	98 (0,4%)

Fonte: Os autores, 2024



Fonte: Os autores, 2024

Figura 2. Meta-análise para avaliação de diabetes *mellitus* como fator de risco para desenvolvimento de CA (razão de chances)

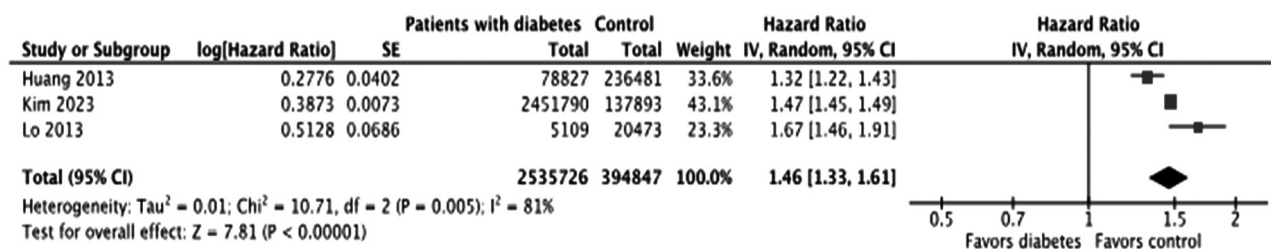


Figura 3. Meta-análise para avaliação de diabetes *mellitus* como fator de risco para desenvolvimento de CA (taxa de risco)

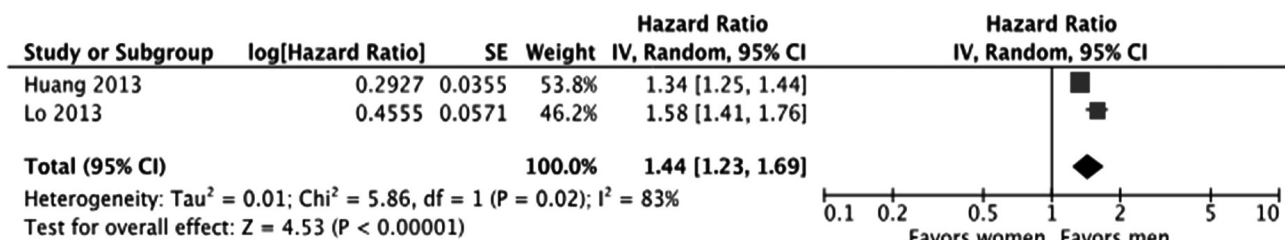


Figura 4. Análise do efeito do sexo no desenvolvimento da capsulite adesiva do ombro

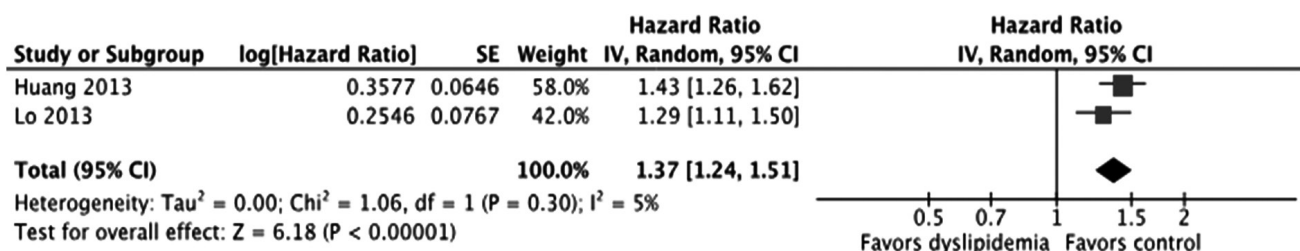


Figura 5. Meta-análise para avaliação de dislipidemia como fator de risco para desenvolvimento de CA em pacientes portadores de DM2

Fonte: Os autores, 2024

Uma análise conjunta de três estudos encontrou uma associação significativa entre DM2 e o risco de CA. Pacientes com DM2 apresentaram um risco 2,17 vezes maior de desenvolver CA do que pacientes sem DM2 (OR 2.17; 95% [IC] = 1.32 a 3.56; $p = 0.002$) (figura 2). A heterogeneidade entre os estudos foi significativa ($I^2 = 99\%$), indicando variação nos resultados devido a diferenças metodológicas, características dos pacientes ou outros fatores. A associação entre DM2 e CA foi moderada, significando que pacientes com DM2 têm o dobro do risco de desenvolver CA em comparação com aqueles sem DM2.

Em uma análise multivariada de três estudos, com dados populacionais ajustados, pacientes com DM foram associados a um maior risco de desenvolver CA (HR 1.46; 95% [IC] = 1.33 a 1.61; $p < 0.00001$). Portanto, indivíduos com DM2 tem 46% mais probabilidade de desenvolver CA do que aqueles sem DM2 (figura 3).

A heterogeneidade entre os estudos foi significativa ($I^2 = 81\%$), o que sugere que a associação entre DM2 e CA pode variar entre diferentes populações e estudos.

Uma análise conjunta de dois estudos em questão avaliou o efeito do sexo no desenvolvimento da capsulite adesiva do ombro, encontrou que as mulheres apresentam um risco maior de desenvolver a doença em comparação aos homens (figura 4) (HR 1.44; 95% [IC] = 1.23 a 1.69; $p < 0.00001$). Isso significa que as mulheres têm um risco 44% maior de desenvolver capsulite adesiva do ombro do que os homens. A heterogeneidade entre os estudos foi alta ($I^2 = 83\%$), indicando que essa associação varia entre as diferentes populações avaliadas. Uma análise conjunta de dois estudos demonstrou que pacientes diabéticos com dislipidemia estão associados a um maior risco de desenvolver capsulite adesiva do ombro. O risco de desenvolver capsulite adesiva do ombro

em pacientes com dislipidemia é maior (HR 1.37; 95% [IC] = 1.24 a 1.51; $p < 0.00001$). Demonstrando que pessoas dislipidêmicas tinham 37% mais chances de desenvolver a doença do que as pessoas não dislipidêmicas. A meta-análise não identificou heterogeneidade significativa entre os estudos, o que indica baixa variação metodológica entre os estudos.

Discussão

O presente estudo, que contou com análises de coorte de base populacional de três estudos, aponta que a incidência de CA em pacientes com DM é consideravelmente maior do que na coorte sem DM. Kim *et al.* (2023)¹⁴, em um estudo de coorte de grande escala, longitudinal e com uma base populacional com 3.471.745 indivíduos, demonstrou que o risco de capsulite adesiva (CA) aumentou no grupo de pré-diabetes e foi associado ao *status* de diabetes tipo 2 (DM2). As taxas de incidência (IRs) e os riscos relativos (HRs) de CA aumentaram com a duração do DM2, independentemente de outras variáveis. As IRs e HRs de CA foram mais altas no grupo de DM2.

Na análise de subgrupos, a presença de DM2 aumentou a frequência de CA independentemente da idade e do sexo. Porém, o grupo de adultos mais jovens e o grupo masculino apresentaram maiores HRs de CA de acordo com a presença de DM2 em comparação ao grupo de idosos e ao grupo feminino. A meta-análise realizada confirmou que pacientes com DM2 têm um risco 2,17 vezes maior de desenvolver CA do que pacientes sem DM2.

Os achados deste estudo são corroborados por Huang *et al.* (2013), que realizaram um estudo de coorte longitudinal pareado por idade e sexo com 315.308 indivíduos. Eles observaram que 1,20% dos indivíduos com DM e 0,95% dos indivíduos sem DM desenvolveram CA ao longo de três anos. O risco de desenvolver CA foi maior no grupo com DM, com uma razão de risco (HR) bruta de 1,333 e uma HR ajustada de 1,321 após ajuste para idade, sexo e dislipidemia, indicando que o DM é um fator de risco independente para o desenvolvimento de CA.

O mecanismo subjacente à associação entre DM e CA ainda é incerto. No entanto, sabe-se que a DM é uma condição inflamatória crônica com marcadores inflamatórios elevados que são responsáveis pelas complicações microvasculares. A hiperglicemia crônica no diabetes leva à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que se acumulam nos tecidos, causando rigidez e inflamação. Esses AGEs, juntamente com citocinas inflamatórias (como IL-1, IL-6 e TNF- α), promovem a inflamação na cápsula articular do ombro, com depósito de colágeno pela ativação de fibroblastos, causando hipóxia e fibrose, resultando em dor e limitação de movimento. Dessa forma, a associação entre DM e CA pode ser explicada pelo menos em parte por um processo inflamatório crônico relacionado ao distúrbio metabólico da diabetes, que por sua vez leva à fibrose capsular.

Lo *et al.* (2013)¹⁵ também contribuíram para esta análise ao investigar uma coorte populacional de 25.582 indivíduos, onde a densidade de incidência de CA foi 3,08 vezes maior no grupo com DM em comparação com o grupo sem DM. Além disso, a hiperlipidemia/dislipidemia aumentou consistentemente o risco de CA tanto nas análises não ajustadas quanto nas multivariadas nos estudos Lo *et al.* (2013) e Huang *et al.* (2013), revelando que pacientes diabéticos com dislipidemia estão associados a um maior risco de desenvolver CA, com um risco de 1,37 vezes maior.

Segundo Lo *et al.* (2013)¹⁵, a hiperlipidemia está associada aos efeitos prejudiciais cumulativos nos tecidos, incluindo tendões e ligamentos, o que pode contribuir para a fibrose e rigidez articular, além disso combinada com a fibrose induzida pela lesão microvascular causada pelo DM, aumenta o risco para CA. Esses fatores fisiopatológicos em hipótese se interrelacionam e explicam um risco aumentado de desenvolver CA. Esses resultados indicam que tanto o diabetes *mellitus* quanto a hiperlipidemia são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de CA, sendo os riscos significativamente maiores em mulheres mais velhas (Lo *et al.*, 2023)¹⁵.

Além disso, a análise do efeito do sexo no desenvolvimento de CA mostrou que as mulheres apresentam um risco maior de desenvolver a doença em comparação aos homens. Huang *et al.* (2013)¹⁶ relataram que, após o ajuste para variáveis como idade e dislipidemia, o risco de desenvolver CA foi maior nas mulheres. Da mesma forma, Lo *et al.* (2013) encontraram uma prevalência elevada de CA em mulheres, especialmente aquelas com DM e hiperlipidemia.

Uma possível explicação para o maior risco em mulheres é a redução dos níveis de estrogênio após a menopausa. O estrogênio possui propriedades anti-inflamatórias e protetoras dos tecidos, e sua diminuição pode aumentar a susceptibilidade à inflamação e fibrose, contribuindo para o desenvolvimento de capsulite adesiva. Os estudos de Lo e Huang (2013) fornecem evidências robustas de que DM e hiperlipidemia são fatores de risco significativos para CA, especialmente em mulheres. Os fatores hormonais, a presença de comorbidades, complicações microvasculares, diferenças na resposta imune e estilos de vida são aspectos que podem contribuir para essa maior predisposição.

Arkkila *et al.* (1996)¹⁷ também observou que pacientes com diabetes tipo 2 que desenvolveram capsulite adesiva eram, em média, mais velhos em comparação com aqueles que não apresentavam a condição. Sugerindo que a idade avançada é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de CA desde a idade adulta até a quinta década em indivíduos com diabetes tipo 2.

Observou-se também que o controle glicêmico, a duração da diabetes e tabagismo podem estar associados a fatores de risco de CA em pacientes DM. Arkkila *et al.* (1996)¹⁷ destaca uma associação entre controle glicêmico inadequado, refletido por níveis elevados de hemoglobina A1c (HbA1c), está significativamente associado a um risco aumentado de capsulite adesiva em pacientes com diabetes tipo 2, embora essa associação não seja estatisticamente significativa devido ao pequeno número de pacientes com bom controle glicêmico no estudo (Arkkila *et al.*, 1996)¹⁷. Esse achado sugere que um manejo glicêmico eficaz pode ser crucial para a prevenção de complicações musculoesqueléticas, como a capsulite adesiva, em indivíduos com diabetes tipo 2. Em relação ao tabagismo, o estudo descobriu uma associação entre tabagismo e CA em pacientes com diabetes tipo 2. Essa associação permaneceu mesmo após controlar fatores como idade, duração do diabetes e controle glicêmico. Os autores sugerem que o tabagismo pode causar vasoconstrição, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de CA. No entanto, em pacientes com diabetes tipo 1, a associação entre tabagismo e CA foi explicada pela idade dos pacientes, já que ex-fumantes eram mais velhos do que não fumantes e fumantes atuais.

Além disso, Kim *et al.*¹⁸ (2022), em um estudo longitudinal nacional, identificou, também, um aumento das taxas de incidências (IRs) em 1000 pessoas-ano e taxa de risco (HRs) entre a duração da diabetes tipo 2 e o risco de desenvolvimento de capsulite adesiva do ombro.

Sugerindo que pacientes com diabetes tipo 2 de longa duração apresentaram um risco maior de capsulite adesiva, indicando que o tempo de exposição à hiperglicemia crônica contribui para o desenvolvimento desta condição.

As meta-análises apresentadas, embora demonstrem associações entre diabetes *mellitus*, dislipidemia e sexo feminino com capsulite adesiva, são limitadas por seu desenho observacional, impossibilitando o estabelecimento de causalidade. A heterogeneidade entre os estudos incluídos, a falta de controle para diversos fatores de risco e a exclusão de potenciais variáveis de confusão, como idade, etnia e histórico familiar, podem ter influenciado os resultados. Adicionalmente, a meta-análise sobre a relação entre sexo e capsulite adesiva não considerou a influência de comorbidades e histórico de trauma no ombro, além disso há poucos estudos disponíveis capazes de demonstrar associações robustas e conclusivas de outros fatores de risco em relação ao DM 1 e 2, uma vez que, nos casos em que isso ocorre, não há uma divisão entre as diferentes etiologias entre o diabetes, impedindo que seja realizada uma associação vigorosa.

Estudos futuros, com desenhos mais robustos, como ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos, são necessários por permitirem uma melhor clareza em diagnósticos e elucidarem os

mecanismos biológicos subjacentes. Adicionalmente, o controle de potenciais fatores de confusão e a inclusão de uma amostra mais representativa da população são cruciais para a obtenção de resultados mais precisos e generalizáveis.

Conclusão

Em suma, este estudo evidencia a associação significativa entre diabetes *mellitus* tipo 2 e o desenvolvimento de capsulite adesiva, com pacientes diabéticos apresentando um risco aumentado em comparação com aqueles sem diabetes. Adicionalmente, fatores como dislipidemia, sexo feminino e idade avançada também demonstraram influenciar o risco de desenvolvimento da capsulite adesiva.

A identificação da DM2 como um fator de risco independente para a CA tem implicações clínicas significativas, uma vez que a CA pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, limitando a funcionalidade do ombro e causando dor crônica. Os mecanismos fisiopatológicos que conectam a DM2 e a CA ainda não estão totalmente elucidados, mas a inflamação crônica, a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e a deposição de colágeno na cápsula articular são processos que podem desempenhar um papel crucial nessa associação.

O presente estudo reforça a importância do controle glicêmico rigoroso e do manejo adequado de fatores de risco como dislipidemia em pacientes com DM2, a fim de prevenir ou minimizar o risco de desenvolver CA. Além disso, a identificação precoce de pacientes com maior risco, como mulheres e indivíduos com dislipidemia, permite a implementação de medidas preventivas e intervenções terapêuticas mais eficazes, visando à preservação da função do ombro e à melhoria da qualidade de vida.

No entanto, é importante ressaltar que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão são observacionais e retrospectivos, o que limita a capacidade de estabelecer relações de causalidade. Futuros estudos prospectivos e randomizados controlados são necessários para confirmar as associações encontradas e aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes à relação entre diabetes *mellitus* tipo 2 e capsulite adesiva.

Em conclusão, este estudo aprofunda o conhecimento sobre a complexa relação entre DM2 e CA, destacando a necessidade de pesquisas futuras para explorar os mecanismos moleculares subjacentes a essa associação. A descoberta de novas terapias direcionadas a esses mecanismos pode abrir caminho para o desenvolvimento de estratégias preventivas e tratamentos mais eficazes para a CA em pacientes com DM2, melhorando significativamente sua qualidade de vida e bem-estar.

Referências

1. Lewis J. Frozen shoulder contracture syndrome – Aetiology, diagnosis and management. *Manther*. 2015; 20(1): 2-9. doi: 10.1016/j.math.2014.07.006.
2. Fields BKK, Skalski MR, Patel DB, White EA, Tomasian A, Gross JS, *et al.* Adhesive capsulitis: review of imaging findings, pathophysiology, clinical presentation, and treatment options. *Review. Skeletal Radiol*. 2019; 48(8):1171-84. doi: 10.1007/s00256-018-3139-6.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Le HV, Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder Elbow*. 2016; 9(2):75-84. doi: 10.1177/1758573216676786.
5. Santo Angelo JM, Taqi M. Adhesive Capsulitis (Frozen Shoulder) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. maio 8. (acesso 14 maio 2023). Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532955.
6. Neviaser AS, Neviaser RJ. Adhesive capsulitis of the shoulder. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19(9): 536-42. doi: 10.5435/00124635-201109000-00004.
7. Ewald A. Adhesive capsulitis: A review. *Am Fam Physician*. 2011;83(4):417-22.
8. Angelo JM, Fabiano SE. Adhesive Capsulitis. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. maio 8. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532955.
9. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98(4): 2133-223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
10. AlOayan LI, Zawawi AH. Musculoskeletal manifestations among diabetic patients in Saudi Arabia. *J Family Med Primary Care*. 2020;9(11):5597-600. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.
11. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016; 6(1): 26-34. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.026.
12. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari LEP. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. doi: 10.29327/557753.2022-2.

Endereço para correspondência:

Ricardo Figueiredo Paro Piai
Rua 235, s/n. Setor Universitário – *Campus* Colemar Natal e Silva
Goiânia – GO, CEP, 74605-050
Brasil

E-mail: ricardopiai@docente.ufg.br

Recebido em 28 de janeiro de 2025
Aceito em 29 de setembro de 2025

